

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg-Lohn
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martini

THESIS

MARBURG

1968

Klinische und biochemische Untersuchungen zur Laktatazidose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ulrike Flöter, geb. Schmidt
aus Mülheim (Ruhr)

Marburg 1968

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Klinische und biochemische Untersuchungen zur Laktatazidose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ulrike Flöter, geb. Schmidt
aus Mülheim (Ruhr)

Marburg 1968

angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität am 8.8.1968

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. R. Siegert

Referent: Dozent Dr. med. G. Strohmeyer

Korreferent: Prof. Dr. med. G.A. Martini

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Herrn Dozent Dr. med. G. Strohmeier,
Oberarzt an der Medizinischen Klinik der
Universität Marburg,
auf dessen Anregung und unter dessen Leitung
diese Arbeit durchgeführt worden ist,
möchte ich für die wohlwollende Beratung
meinen herzlichen Dank aussprechen.

Ebenso danke ich Herrn Dozent Dr. med. W. Dölle,
Medizinische Universitätsklinik Marburg,
für das stets fördernde Interesse an dieser
Arbeit.

Inhalt

=====

I. Binleitung:

=====

"Huckabee's Konzept von der sogenannten idiopathischen Milchsäureazidose"

II. Experimenteller Teil

=====

1. Methodik

2. Krankgut und Versuchsvorbereitungen

3. Ergebnisse und ihre Auswertung

a) MS-Konzentrationen

b) BTS-Konzentrationen

c) XL-Konzentrationen

III. Diskussion

=====

1. Bedeutung von MS und BTS für den Stoffwechsel des Organismus

2. Verhältnis der beiden Substanzen zueinander unter physiologischen Bedingungen

3. Bisher bekannte Ursachen für die Entstehung der vermehrten Laktat- bzw. Exzeßlaktat-Produktion

4. Wirkung von erhöhtem MS-, BTS- bzw. XL-Gehalt auf den Säurebasenhaushalt am eigenen Krankengut

5. Möglicher Einfluß von chronischen Lebererkrankungen auf den Laktat- bzw. Exzeßlaktat-Gehalt des Blutes

6. Auftreten von Exzeßlaktat bei besonderen Krankheitsfällen

7. Allgemeine prognostische Bedeutung des Exzeßlaktats

IV. Zusammenfassung

=====

V. Anhang Tabellen, Zeichnungen, Statistik

=====

VI. Literaturverzeichnis

=====

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

MS	Milchsäure
BTS	Brenztraubensäure
XL	Exzeßlaktat
NAD ⁺	Nikotinamid-adenin-dinukleotid
NAD-H	Reduziertes Nikotinamid-adenin-dinukleotid
LDH	Laktatdehydrogenase

Einleitung

1961 beschrieb W.E. Huckabee (37, 38) ein Krankheitsbild, das er als "idiopathische Milchsäure-Azidose" bezeichnete.

Die Grundlage dazu bildeten Beobachtungen bei 9 Patienten, die an ganz verschiedenartigen Erkrankungen litten. Während ihres Krankheitsverlaufes stellte sich bei diesen 9 Patienten plötzlich ein erneutes schweres Krankheitsgefühl und Schwäche und Müdigkeit ein, dem dann klinische Zeichen wie Hyperpnoe, Tachypnoe und Dyspnoe folgten; dieser Zustand führte unter zunehmender Bewußtseinstörung innerhalb weniger Stunden oder Tage zum Tode.

Chemische Blutuntersuchungen wiesen eine schwere metabolische Azidose mit erniedrigtem p_H -Wert, verminderter pCO_2 -Spannung und herabgesetzter Alkalireserve auf. Für die azidotische Stoffwechsellage war eine starke Anhäufung von Milchsäure im Blut verantwortlich, deren Konzentration im Gegensatz zum Blutpyruvat erheblich über den Normalwert erhöht war.

Die Beobachtung dieses Syndroms veranlaßte Huckabee zu einer systematischen Untersuchung des Laktat- und Pyruvatspiegels im Blute von Gesunden und Kranken. Im Laufe dieser Studien konnte er zeigen, daß das Verhältnis von Laktat zu Pyruvat im Blut bei ausreichender Sauerstoff-Versorgung der Zellen konstant bleibt, selbst wenn Laktat und Pyruvat über den Normalwert erhöht werden, z.B. nach Pyruvat- oder Glukose-Infusionen.

Geht der Organismus aber eine Sauerstoff-Schuld ein (z.B. unter Muskularbeit), so kommt es zu einer Erhöhung des Laktat/Pyruvat-Quotienten im Blut und damit zu der Bildung von sogenanntem Exzeßlaktat, dessen Größe Huckabee nach folgender Formel berechnete:

$$x_L = (L_T - L_0) - (P_T - P_0) \cdot L_0/P_0 ,$$

dabei bedeuten:

X_L	=	Exzeßlaktat
L_T	=	zum Zeitpunkt T gemessenes Laktat
P_T	=	zum Zeitpunkt T gemessenes Pyruvat
L_0	=	Normalwert für Laktat
P_0	=	Normalwert für Pyruvat

Relativ häufig kann die Entstehung des sogenannten X_L im Blut auf erkennbare bzw. vermutete Ursachen des O_2 -Mangels zurückgeführt werden (z.B. Schock). Die seltenere idiopathische Form des X_L läßt dagegen eine solche Erklärung vermissen.

Seit Huckabee's Veröffentlichung wurden in verschiedenen Kliniken ähnlich starke Hyperlaktatämien ohne bzw. mit X_L -Produktion bei mannigfachen klinischen Zustandsbildern beobachtet (8, 72, 79).

Deshalb wollten wir am eigenen Krankengut eine systematische Bestimmung der Milchsäure- und Brenztraubensäurekonzentration im Blut bei verschiedenen Krankheitstypen vornehmen. Durch gleichzeitige Bestimmung des Säurebasenstatus sollte so ein Einblick in die mögliche Veränderung der Stoffwechsellage und deren Folgen gewonnen werden.

Die Konzentration der genannten Substrate im Blut wurden bei 15 Diabetikern, 19 Leberkranken, 20 Herz- und Lungen-Patienten, 5 Nierenkranken und 11 sogenannten gemischten Fällen untersucht.

Die Diagnosen der einzelnen Krankheiten waren durch den klinischen und biochemischen Befund, bei den in der Versuchszeit verstorbenen Patienten meist auch durch die Sektion gesichert.

Experimenteller Teil

Methodik

Zum quantitativen Nachweis von Milchsäure im Blut sind bisher eine Reihe verschiedener Verfahren entwickelt worden, u.a. die Titrationsmethode nach Friedmann und Graeser, die colorimetrische Methode nach Summerson und Barker und Verfahren auf der Grundlage enzymatischer Reaktionen für stereospezifisch-analytische Untersuchungen (51).

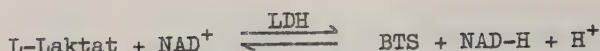
Die Milchsäure- und Brenztraubensäurebestimmungen dieser Arbeit basieren auf dem von Warburg entwickelten enzymatisch-optischen Test und wurden am Photometer "Eppendorf" bei einer Wellenlänge von 366 μ durchgeführt.

Grundlage dieses enzymatisch-optischen Testes bildet die Extinktionsänderung eines an einer enzymatischen Reaktion beteiligten Coenzyms oder Substrates. Für solche Messungen wird das Coenzym NAD-H mit einem Absorptionsmaximum bei 340 μ bevorzugt herangezogen. Das oxydierte Nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD) zeigt im Wellenbereich von 300 - 400 μ dagegen keine Absorption. Entsteht nun während einer Reaktion NAD-H, so nimmt die Lichtabsorption bei 366 μ allmählich zu bzw. es kommt zu einer Abnahme der Absorption, wenn NAD-H während einer Reaktion zu NAD oxydiert wird. Diese Zu- bzw. Abnahme der Absorption kann gemessen und im Photometer optisch verfolgt werden.

Die Konzentrationsbestimmung von Substraten wird im allgemeinen nach der sogenannten Endwertmethode durchgeführt, d.h. im Sinne eines vollständigen und möglichst schnellen Umsatzes von Substraten wird unter Enzymüberschuß gemessen.

Milchsäure-Konzentrationsbestimmung

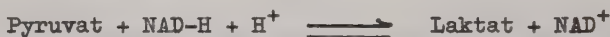
Das Prinzip der quantitativen Milchsäure-Bestimmung beruht auf der Reaktion:



Das Gleichgewicht der Reaktion liegt weit auf seiten der MS und des NAD; durch NAD-Überschuß - alkalisches Milieu und Abfangen des bei der Reaktion gebildeten Pyruvats - kann ein vollständiger Umsatz des Laktats erreicht werden. Das dabei entstandene NAD-H ist der umgesetzten Milchsäuremenge äquivalent und dient als Meßgröße.

Brenztraubensäure-Konzentrationsbestimmung

Die Bestimmung der Brenztraubensäure basiert auf demselben Prinzip wie die der Milchsäure. Laktatdehydrogenase katalysiert die Reaktion:



Bei erhöhter Wasserstoffionenkonzentration und Überschuß an NAD-H + H⁺ läuft auch diese Reaktion relativ schnell ab.

NAD-H + H⁺ dient hier als Meßgröße. Es wird im Laufe der Reaktion stöchiometrisch zu NAD reduziert und bewirkt damit eine entsprechende Abnahme der Lichtabsorption.

Einzelheiten der Methodik sind im Anhang Nr. I zusammengefaßt beschrieben.

Bestimmung von Exzeßlaktat (XL):

Der Gehalt an Exzeßlaktat im Blut wurde nach der von Huckabee aufgestellten Gleichung, die auf Seite 1 bereits erläutert wurde, berechnet:

$$X_L = (L_T - L_0) - (P_T - P_0) \cdot L_0/P_0.$$

Der Normalwert für Laktat (L₀) und Pyruvat (P₀) ergab sich als Mittelwert der bei 21 stoffwechsel- und kreislaufgesunden Ver-

suchspersonen gemessenen Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im Blut. Die Einzelwerte streuten nur gering um den Mittelwert.

Exzeßlaktat-Werte wurden nur bei denjenigen Patienten berechnet, deren Laktat- und Pyruvatkonzentrationen die Normalwerte von 5,05 - 9,06 mg % bzw. 0,48 - 0,86 mg % übertrafen und bei denen außerdem das Konzentrationsverhältnis von Laktat zu Pyruvat größer als 10 : 1 war.

Die Bestimmungen des p_H -Wertes, des Kohlensäure-Partialdruckes (p_{CO_2}) und des sogenannten Basenexzeß-Wertes (B.E.) wurden mit dem Mikrogerät nach Astrup im Kapillarblut vorgenommen.

Folgendes Prinzip liegt dieser Methode zu Grunde: (23)

Zwei Blutproben werden mit je einem Sauerstoff-Kohlensäuregemisch unterschiedlicher, aber bekannter Zusammensetzung äquilibriert, dann wird der p_H -Wert des Blutes sowie der p_H -Wert der 2 behandelten Blutproben gemessen. Die erhaltenen Werte setzt man in ein Nomogramm ein, aus dem sich das aktuelle p_{CO_2} - und der Wert für den Basenexzeß ablesen lassen.

Ein solches Nomogramm kann aufgestellt werden, da der Logarithmus p_{CO_2} und der jeweils entsprechende p_H -Wert annähernd eine Gerade bilden und die Neigung dieser Geraden von der Pufferkapazität des Blutes abhängt. Bei Anwesenheit "fixer" Säuren wird die Gerade nach links, bei Anwesenheit von Basen nach rechts verschoben.

Der sogenannte "Basenexzeß" charakterisiert nach Astrup die metabolische Komponente des Säure-Basenverhältnisses im Blut.

Dieser Wert bezeichnet die Menge Basen oder bei negativem Vorzeichen die Menge "fixer" Säuren in mÄq/l, die im Blut vorhanden ist; diese werden auf einen Nullpunkt bezogen, der dem Mittelwert für das Standardbikarbonat von 22,9 mÄq/l entspricht.

Der Wert ist vom Hämoglobingehalt des Blutes unabhängig und repräsentiert nicht nur 75 % der Pufferkapazität des Blutes wie das Standardbikarbonat.

Die von Astrup angegebenen Normalwerte betragen für Kapillarblut:

$$\begin{aligned} p_{\text{H}} &= 7,35 - 7,42 \\ p_{\text{CO}_2} &= 34 - 45 \text{ mm Hg} \\ \text{B.E.} &= \pm 2,3 \text{ m\AA q/l} \end{aligned}$$

Die p_{O_2} -Bestimmungen erfolgten im arteriellen Blut nach der Methode von Gleichmann und Lübbers (28).

Die Methode basiert auf folgendem Prinzip:

Durch Anlegen einer negativen Spannung an eine membranüberzogene Pt-Elektrode wird der an ihrer Oberfläche diffundierende Sauerstoff zu H_2O bzw. H_2O_2 reduziert.

Die Nachlieferung des bei der Reaktion ständig verbrauchten Sauerstoffs erfolgt in der ruhenden Blut-Lösung durch Diffusion an die Pt-Oberfläche. Je mehr O_2 -Moleküle reduziert werden, desto stärker ist der im Meßkreis fließende Strom.

Eine Erhöhung der an die Pt-Elektroden angelegten Spannung bewirkt eine Erhöhung des Stroms, bis alle O_2 -Moleküle an der Pt-Oberfläche reduziert sind; in diesem Fall hat die Spannung keinen Einfluß mehr auf die Stromstärke.

Der Bereich des sogenannten Diffusionsgrenzstromes ist erreicht. Dieser ist dem Sauerstoffdruck in der Lösung direkt proportional. Zeichnet man die Stromstärke in Abhängigkeit vom O_2 -Gehalt in Prozent auf, so ergibt sich die Eichkurve der Pt-Elektrode.

Die Spannung, bei der der Diffusionsgrenzstrom erreicht wird, liegt bei 500 - 600 mV; sie wird als Betriebsspannung an die Elektrode angelegt. Für verschiedene O_2 -Drucke liegt die Stufe etwa im gleichen Bereich; nur der fließende Strom ist unterschiedlich.

Ergebnisse

=====

Die Meßergebnisse mit Angabe über Lebensalter, Geschlecht, klinische Befunde und Laborangaben sind im Anhang tabellarisch zusammengestellt (siehe Anhang Nr. II).

Um eine möglichst allgemeingültige Aussage über das Verhältnis der genannten Größen zueinander machen zu können, wurden die Meßergebnisse nach Methoden der Korrelationsrechnung ausgewertet (siehe Anhang Nr. III und IV).

Abb. 1 zeigt die Normalwerte für Laktat und den Basenexzeß bei 21 kreislauf- und stoffwechsel-Gesunden. Die Normalwerte für den Basenexzeß liegen zwischen + 2,3 und - 2,3 mÄq/l, für Laktat zwischen 5,05 und 9,06 mg %.

Damit liegen die Werte für Laktat etwas unter den Angaben anderer Autoren. Kohlhas (45) gibt einen durchschnittlichen Nüchternwert von 7,88 mg % in der Vene an; das mag seine Ursache darin haben, daß in dieser Arbeit Blut aus der vena cubitalis entnommen wurde, die vorzugsweise das tiefe Gewebe des Armes drainiert und damit einen niedrigeren Laktatspiegel aufweist als oberflächlich gelegene Venen (6).

Abb. 2 gibt die Normalwerte für Laktat und den p_H aus 21 Bestimmungen wieder. Den Laktatwerten zwischen 5,05 und 9,06 mg % entsprechen p_H -Werte zwischen 7,37 und 7,42.

Abb. 3 zeigt dieselben Normalwerte für Laktat mit zugehörigen P_{CO_2} -Werten zwischen 34 und 43 mm Hg.

Abb. 4 bis 6 geben die Normalwerte für das Pyruvat (0,48 - 0,86 mg %) bei 21 Bestimmungen wieder. Die Werte für den Basenexzeß liegen auch hier zwischen + 2,3 und - 2,3 mÄq/l (Abb. 4), für das p_H zwischen 7,37 und 7,42 (Abb. 5) sowie für das p_{CO_2} zwischen 34 und 43 mm Hg (Abb. 6).

Abb. 7 stellt 103 Bestimmungen des Laktats und des p_H bei Pa-

tienten mit verschiedenen Erkrankungen dar (bei der statistischen Auswertung wurden die Fälle Nr. 68 mit 92,83 und Nr. 93 mit 77,79 mg % Laktat nicht berücksichtigt).

Die Ergebnisse sind breitgestreut zwischen leicht azidotischen und mäßig alkalotischen p_H -Werten. Es zeigt sich, dass sich die deutlich erhöhten Laktatwerte in der Mehrzahl im sauren p_H -Bereich befinden, ähnliches gilt für das Pyruvat (Abb. 8).

Auf Abb. 9 ist die Beziehung zwischen den Laktatwerten und dem gleichzeitig bestimmten Basenexzeß dargestellt. Es findet sich eine Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von - 0,63. Mit steigenden Laktatkonzentrationen nimmt der Basenexzeß ab ($p < 0,001$).

Das gleiche gilt für die Beziehung zwischen der Pyruvatkonzentration und dem Basenexzeß (Abb. 10). Der Korrelationskoeffizient beträgt - 0,52; die Beziehung ist ebenfalls statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Es findet sich also eine Beziehung zwischen den Konzentrationen des Laktats und des Pyruvats im Blut und der metabolischen Komponente des Säure-Basen-Status des Blutes, dem Basenexzeß. Erhöhte Laktat- und Pyruvatkonzentrationen gehen verständlicherweise mit einer Erniedrigung des Basenexzesses einher. Es handelt sich bei Laktat und Pyruvat um organische Säuren, die die Bikarbonatkonzentration zurückdrängen und damit den Säure-Basen-Status in Richtung auf die Azidose verändern.

Der p_H -Wert wird weniger von Laktat- und Pyruvaterhöhungen beeinflusst, da es bei der metabolischen Azidose zur kompensatorischen Hyperventilation (p_{CO_2} -Verminderung) kommt. Dies bestätigt bzw. ergibt sich aus den Abb. 11 und 12, auf denen die Beziehungen zwischen den Laktatkonzentrationen und dem p_{CO_2} (Abb. 11) bzw. den Pyruvatkonzentrationen und dem p_{CO_2} (Abb. 12) dargestellt sind.

In beiden Fällen findet sich eine statistisch signifikante Beziehung. Mit zunehmender Laktat- bzw. Pyruvatkonzentration nimmt der p_{CO_2} -Wert ab.

Betrachtungen verschiedener Krankheitsgruppen

Die in 115 Untersuchungen gemessenen Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im Blut wurden in einzelnen Krankheitsgruppen gesondert betrachtet.

Es wurden 38 Messungen bei Leberkranken, 22 bei Herz- und Lungenkranken, 10 bei Nierenkranken, 30 bei Diabetikern und 15 Messungen bei sogenannten gemischten Fällen durchgeführt.

A) Lebererkrankungen

Die Laktatwerte zeigen eine Schwankungsbreite zwischen 5,05 und 92,83 mg %; die Pyruvatwerte liegen zwischen 0,70 und 3,10 mg %.

Abb. 16 stellt die Beziehung zwischen Pyruvat und dem Basenexzeß dar. Mit zunehmender Pyruvatkonzentration nimmt der Basenexzeß ab. Dasselbe zeigte sich auch für den p_{H} - und p_{CO_2} -Wert bei steigender Pyruvatkonzentration, wenn auch weniger deutlich (Abb. 17 und 18). Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Laktat (Abb. 13 bis 15).

B) Herz- und Lungenerkrankungen

Die gemessenen Laktatwerte liegen zwischen 6,05 und 19,98 mg %, die des Pyruvats zwischen 0,64 und 1,93 mg %. Auch hier findet sich eine Abnahme des Basenexzeßwertes mit steigenden Laktat- bzw. Pyruvatkonzentrationen (Abb. 19 und 22).

Die p_{CO_2} -Werte zeigen eine ähnliche Tendenz (Abb. 21 und 24), während die p_{H} -Werte wieder weniger deutlich von Laktat- und Pyruvaterhöhungen beeinflußt werden (Abb. 20 und 23).

C) Nierenerkrankungen

Die Laktatmessungen ergaben Werte zwischen 4,52 und 16,04 mg %, die des Pyruvats zwischen 0,50 und 0,96 mg %. Die Darstellungen des Laktats (absolut) bzw. Pyruvats in Ab-

Hängigkeit vom Basenexzeß lassen eine klare Beziehung vermissen (Abb. 25 und 28). Dementsprechend findet sich auch keine Relation zwischen p_H , PCO_2 einerseits und den Laktat- bzw. Pyruvatkonzentrationen andererseits (Abb. 26 und 27, 29 und 30).

D) Diabetiker

Laktatwerte wurden zwischen 3,76 und 37,48 mg %, Pyruvatwerte zwischen 0,41 und 2,28 mg % gemessen. Auch hier vermißt man eine deutliche Beziehung zwischen Laktat- bzw. Pyruvatkonzentrationen und den Werten des Säure-Basen-Status (Abb. 31 bis 36).

E) Gemischte Fälle

In diese Gruppe wurden Patienten mit verschiedenartigen Erkrankungen eingereiht, wie sich aus der Tabelle Nr. 6 ersehen läßt. Die gefundenen Laktatwerte im Blut liegen zwischen 6,17 und 41,95 mg %, die des Pyruvats zwischen 0,61 und 2,17 mg %. Hier läßt sich eine gewisse Korrelation zwischen Laktat und Basenexzeß (Abb. 37) bzw. PCO_2 (Abb. 39) und auch zwischen Pyruvat und den genannten Größen erkennen (Abb. 40 und 42), nicht dagegen zwischen den Laktat- bzw. Pyruvatkonzentrationen und den p_H -Werten (Abb. 38 und 41).

Auf Abb. 43 ist das Verhältnis zwischen dem Ausmaß der metabolischen Azidose und dem "mittleren Blutdruck" *) für Diabetiker, Leberpatienten, Herz- und Lungenkranken und sogenannten gemischten Fällen dargestellt. Wie sich aus der Abbildung ersehen läßt, zeigt die Azidose die Tendenz, sich mit fallenden "mittleren Blutdruckwerten" zu vergrößern.

Die Beziehung zwischen beiden Komponenten ist nur mäßig signifikant ($p < 0,05$). In den Abbildungen 45 bis 48 lassen die

*) Als "mittlerer Blutdruck" wird hier das arithmetische Mittel aus systolischem und diastolischem Blutdruck bezeichnet.

einzelnen Krankheitsgruppen eine klare Korrelation zwischen "mittlerem Blutdruck" und Basenexzeß vermissen. Nur bei Leberkranken fand sich eine mäßig statistisch signifikante Beziehung ($p < 0,05$) (3 Werte unberücksichtigt) (Abb. 44). Auch hier nimmt bei einer Verschiebung der Stoffwechsellage zur azidotischen Seite hin die Höhe des "mittleren Blutdruckes" ab.

Exzeßlaktat

Die Abb. 49 stellt das Verhältnis zwischen allen berechneten Exzeßlaktatwerten und dem Basenexzeß dar. Es zeigt sich, daß auch hier mit steigendem Exzeßlaktat der Basenexzeßwert abnimmt.

Bei Betrachtung der Abb. 50 und 51 läßt sich keine deutliche Beziehung zwischen dem p_H - bzw. p_{CO_2} -Wert einerseits und den Werten des Exzeßlaktates andererseits ablesen.

Die folgenden Abbildungen 52 bis 63 zeigen eine Darstellung des Exzeßlaktates im Verhältnis zum p_{CO_2} , p_H und Basenexzeß bei den einzelnen Krankheitsgruppen. Für die Leberpatienten läßt sich eine statistisch signifikante Beziehung zwischen Exzeßlaktat und dem Basenexzeß mit $p < 0,001$ ablesen (Abb. 52). Zwischen den p_H - bzw. p_{CO_2} -Werten und Exzeßlaktat kann in dieser Krankheitsgruppe keine deutliche Beziehung nachgewiesen werden (Abb. 53 und 54).

Auch bei den Herz- und Lungenkranken ist das Verhältnis zwischen Basenexzeß und Exzeßlaktat statistisch signifikant ($p < 0,01$) trotz der geringen Anzahl von Untersuchungen (Abb. 55).

Dagegen lassen p_{CO_2} und p_H eine solch klare Beziehung zum Exzeßlaktat vermissen (Abb. 57 und 56).

Bei den Diabetikern fehlt ebenfalls eine Korrelation zwischen Exzeßlaktat und den Komponenten des Säure-Basen-Status (Abb. 58 bis 61).

Das gleiche läßt sich über die Gruppe der sogenannten gemisch-

ten Fälle aussagen (Abb. 62 bis 63).

Abb. 64 gibt eine Gesamtübersicht aller Exzeßlaktatwerte bei den einzelnen Krankheitsgruppen wieder. Während sich der Mittelwert für Exzeßlaktat bei Gesunden zwischen $-0,11$ und $+1,69$ mg % bewegt, liegt der Exzeßlaktatmittelwert bei den Kranken (alle Gruppen außer Nierenpatienten) zwischen $0,30$ und $8,32$ mg %. Damit erweist sich die Differenz der Mittelwerte als statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Zu einem ähnlichen Resultat gelangt man bei einer Gegenüberstellung der Exzeßlaktat-Mittelwerte bei Gesunden und Leberpatienten. Auch hier ist die Differenz der Mittelwerte mit $p < 0,001$ als hoch signifikant anzusehen.

Bei Diabetikern liegt der Exzeßlaktatmittelwert bei $3,47 \pm 4,31$ mg % und damit statistisch signifikant höher ($p < 0,005$) als bei Gesunden.

Das gleiche gilt auch für Herz- und Lungenkranke, wo der Exzeßlaktatmittelwert mit $3,42 \pm 2,37$ statistisch signifikant über dem bei Gesunden gefundenen Wert liegt ($p < 0,001$).

Abb. 65 stellt das Verhältnis zwischen allen ermittelten Exzeßlaktatwerten und dem "mittleren Blutdruck" dar; es läßt sich eine statistisch signifikante Korrelation mit $p < 0,005$ nachweisen.

Mit zunehmenden Exzeßlaktatwerten nimmt die Höhe des "mittleren Blutdruckes" ab.

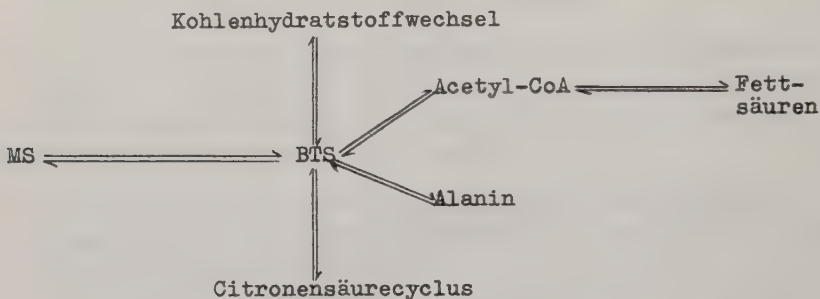
In einigen Fällen wurden pO_2 -Bestimmungen durchgeführt. Abb. 66 gibt die Werte wieder in Beziehung zum gleichzeitig bestimmten Exzeßlaktat. Eine sehr deutliche Korrelation läßt sich nicht ablesen ($p < 0,05$); allerdings beträgt $r = -0,73$.

Die folgenden Abb. 67 und 68 zeigen eine Gegenüberstellung der X_L -Werte bei den verstorbenen Kranken und denen, die überlebten. Es zeigt sich eine signifikante ($p < 0,0025$) Differenz der Mittelwerte derart, daß der Mittelwert bei den

verstorbenen Patienten mit 10,68 mg % signifikant höher liegt als bei den Überlebenden (3,28 mg %). Der Unterschied ist auch dann noch nachweisbar, wenn man, wie bei den übrigen statistischen Auswertungen, zwei extrem hohe Werte in der Gruppe der Verstorbenen wegläßt (Fall Nr. 68 und Nr. 93) ($p < 0,0025$). Damit bestätigt sich also die in der Literatur beschriebene prognostisch schlechte Bedeutung hoher Werte des Exzeßlaktates (8, 39).

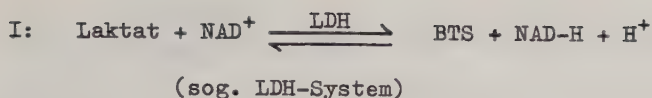
Diskussion =====

Milchsäure und Brenztraubensäure können im Wirbeltierorganismus auf verschiedenen Wegen gebildet und umgewandelt werden; die Richtung der biochemischen Gleichgewichtsreaktionen hängt von der jeweiligen Stoffwechsellage ab (pH-Wert, Konzentration der an der Reaktion beteiligten Partner etc.).



Für die Verknüpfung zwischen verschiedenen Stoffwechselwegen ist die Brenztraubensäure besonders wichtig (71). Als Produkt der aeroben bzw. anaeroben Glykolyse stellt sie über Acetyl-CoA ein Bindeglied zwischen dem Kohlenhydrat-Abbau und dem Citronensäurecyclus dar. Durch Transaminierung bzw. Desaminierung kann sie beim Abbau von Aminosäuren gebildet werden, mit dem Fettsäurecyclus bzw. den Steroidsynthesen steht sie nach oxydativer Decarboxylierung zum Acetyl-CoA in Verbindung - und außerdem kann sie unter Beteiligung der Laktatdehydrogenase und des Nikotinamid-adenin-dinukleotids (NAD) aus Milchsäure entstehen.

Im Unterschied dazu wird Milchsäure im Organismus nur über die Hydrierung der BTS unter Mitwirkung des Coenzyms NAD-H_2 und der LDH gebildet.



Dieser Weg, der den Abschluß der anaeroben Glykolyse darstellt, wird im allgemeinen nur unter anaeroben Bedingungen eingeschlagen, da er nur einen Bruchteil der Energie liefert (2 ATP/Mol Glukose), die bei der Atmungsreaktion frei wird. Der Vorteil dieses anaeroben glykolytischen Systems liegt darin, daß es unter physiologischen Bedingungen durch Regeneration des NAD die Bildung von energiereichem Phosphat erlaubt, selbst wenn die Sauerstoff-Versorgung der Zellen zeitweise nicht ausreicht (z.B. bei Muskelarbeit). Die dabei entstandene Milchsäure wird zum größten Teil auf dem Blutwege zur Leber transportiert und dort zu Glykogen umgewandelt bzw. nachträglich aerob (über den Krebszyklus bzw. über die Atmungskette) zu CO_2 und H_2O unter Energiegewinn abgebaut.

Über das Ferment LDH wird nun eine stationäre Konzentration (d.h. Fließgleichgewichtskonzentration) von MS und BTS in Blut und Geweben aufrechterhalten, so daß beide Metabolite in Ruhe unter physiologischen Bedingungen in einem relativ konstanten Verhältnis zueinander stehen (L : P annähernd = 10 : 1).

Untersuchungen von Bücher et al. (9, 34, 68) an Leber und Plasma von Ratten haben ergeben, daß in vivo die Quotienten aus der Laktat- und Pyruvatkonzentration im cytoplasmatischen und extrazellulären Raum beinahe gleich sind.

Weiterhin erscheint nach ihren Ergebnissen die Auffassung gerechtfertigt, daß in vivo Laktat und Pyruvat im Cytoplasma nahezu in ihren Gleichgewichtskonzentrationen vorliegen. Aus der Reaktionsgleichung I folgt dann nach Anwendung des Massenwirkungsgesetzes:

$$\text{II: } [\text{Laktat}] = [\text{Pyruvat}] \cdot k_{\text{MWG}} \frac{[\text{NAD}^+] [\text{H}^+]}{[\text{NAD}^+]}$$

Aus dieser Gleichung geht hervor, daß eine vermehrte MS-Produktion im Blut und Geweben auf 2 verschiedenartige Prozesse zurückgeführt werden kann:

- (1) eine Erhöhung der Pyruvatkonzentration
- (2) eine Veränderung des $\text{NAD-H}_2/\text{NAD}$ -Quotienten, d.h. eine Abnahme des Sauerstoff-Vorrates in den Zellen.

Zu 1:

Bei unverändertem $\text{NAD-H}_2/\text{NAD}$ -Verhältnis müßten MS-Erhöhungen allein aus Änderung der BTS-Konzentration resultieren.

Diese Hypothese prüfte Huckabee (40) in einer Versuchsreihe an Menschen und Hunden, bei denen Messungen der arteriovenösen Sauerstoffsättigungen keinen Hinweis auf eine bestehende Hypoxie gaben. Er infundierte ihnen 0,5 bis 2,5 μ Mol BTS/Minute und stellte fest, daß es zu einem Anstieg der BTS-Konzentration kam, dem eine proportionale Erhöhung des Laktatgehaltes folgte.

Ähnliche Ergebnisse erhielt er nach Infusion einer 10 %igen Glukoselösung. Auch bei Hyperventilation von Mensch und Hund (22, 40), bei denen es zu Laktat- und Pyruvatveränderungen kam, blieb das konstante Verhältnis der beiden Metabolite zueinander annähernd gewahrt. Die bei Hyperventilation und auch bei NaHCO_3 -Infusion auftretende Erhöhung von Laktat und Pyruvat deutete Huckabee als Kompensationsmechanismus der durch sie hervorgerufenen Alkalose.

Zu 2:

Aus Gleichung II folgt weiterhin, daß sich die Laktatkonzentration auch in Abhängigkeit vom $\text{NAD-H}_2/\text{NAD}$ -Quotienten verändert - d.h. wird NAD-H_2 bei Sauerstoff-Mangel der Zellen in ungenügender Menge zu NAD oxydiert, dann kommt es über das LDH-System zu einer Anhäufung von MS im Blut. Auf diese Weise

kann NAD regeneriert und dem Energiestoffwechsel erneut zur Verfügung gestellt werden.

Die dabei vermehrt gebildete MS könnte nun ihrerseits als wichtiges Merkmal für schlecht mit Sauerstoff versorgte Zellen gelten; aus dem bisher Gesagten folgt aber, daß ihr vermehrtes Auftreten allein keine sichere Aussage über die Sauerstoff-Versorgung des Gewebes erlaubt.

Huckabee führte deshalb eine neue Größe ein, das sogenannte Exzeßlaktat (XL), das er in der bereits genannten Formel (s.S. 4) mathematisch exakt definiert.

Er versteht darunter den Betrag an MS, der ohne eine entsprechende Zunahme der Pyruvatkonzentration entsteht. Seiner Auffassung nach dient es als Maß des anaeroben Stoffwechsels und gestattet einen Rückschluß auf die Sauerstoff-Versorgung der Gewebe. Er erklärt es zum metabolischen Index der Sauerstoffschuld.

Um den Einfluß des Sauerstoffs auf die Exzeßlaktat-Produktion im Organismus nachzuweisen, ließ Huckabee (42) gesunde Versuchspersonen und anästhesierte Hunde Gasgemische verschiedener Sauerstoffgehalte einatmen. Bei Gemischen bis zu 13 bzw. 15 % Sauerstoffgehalt, denen noch relativ normale Sauerstoffsättigungswerte im arteriellen Blut entsprechen, konnte Huckabee in beiden Versuchsgruppen kein Exzeßlaktat auffinden. Es trat erst vermehrt im Blut auf, als Gasgemische mit weniger als 10 % Sauerstoffgehalt eingeatmet wurden.

Dem kritischen Wert von 10 % Sauerstoffgehalt in der Einatemungsluft entsprach dabei ein arterieller Sauerstoff-Sättigungswert von 60 bis 74 % und ein pO_2 von 26 bis 32 mm Hg.

Zwischen den Absolutwerten von Laktat und der gemessenen bzw. errechneten Sauerstoffschuld schien keine Beziehung zu bestehen. Dagegen ließ sich eine klare Korrelation zwischen Exzeßlaktat und der eingegangenen Sauerstoffschuld nachweisen.

Auch in anderen Veröffentlichungen befaßte man sich in experimentellen Studien mit der von Huckabee aufgestellten Hypothese:

Cain (10) konnte Huckabee's Ergebnisse bei anästhesierten, zunehmend hypoxischen Hunden bestätigen. Er fand einen wesentlichen Anstieg des Exzeßlaktates erst bei p_{O_2} -Werten, die unter 25 mm Hg lagen.

Zu ähnlichen Resultaten gelangten auch Cain und Dunn (11) bei nicht anästhesierten Hunden, die nach 8-stündigem Aufenthalt in einer Niederdruckkammer (= Höhe von 10.000 feet) bei einem konstanten arteriellen p_{O_2} -Wert von 32 mm Hg erhebliche Mengen Exzeßlaktat entwickelten. Die gefundenen Exzeßlaktatwerte stiegen auch hier zu Beginn des "Höhenaufenthaltes" an, lagen insgesamt aber unter den Werten, die Huckabee bei seinen Versuchen mit anästhesierten Hunden erhalten hatte. Cain und Dunn halten es für möglich, daß die vermehrte Milchsäureproduktion einschließlich der Bildung von Exzeßlaktat mit einer bei arterieller Hypoxie auftretenden Freisetzung von Adrenalin verbunden ist.

Diese Annahme basiert auf experimentellen Ergebnissen von Greene (30), der nach Adrenalininfusion bei gesunden Versuchspersonen eine erhebliche Steigerung der MS- und BTS-Werte mit Bildung von Exzeßlaktat im arteriellen Blut vorfand. Seiner Auffassung nach wird der $NAD-H_2/NAD$ -Quotient nach Adrenalininfusion derart verändert, daß der Vorrat an molekularem Sauerstoff nicht mehr ausreicht, um den normalen aeroben Kohlehydrat-Stoffwechsel in der Zelle aufrecht zu erhalten. Deshalb kommt es zur Stimulierung der anaeroben Glykolyse mit Regeneration des oxydierten NAD und gleichzeitig vermehrter Laktat- bzw. Exzeßlaktatproduktion.

Eine ausgeprägte Zunahme des Laktat- und Pyruvatgehaltes mit evtl. Exzeßlaktatbildung wurde von vielen Autoren auch im Zusammenhang mit körperlicher Arbeit des Menschen beschrieben (13, 45, 46, 49, 58, 64, 74, 77). Schon in den ersten Minuten nach Beginn der Muskeltätigkeit tritt Milchsäure in vermehr-

tem Umfang im Blut auf (41, 44) - ein Zeichen dafür, daß die Sauerstoffgebundene Energieversorgung nicht mehr ausreicht.

Bis Heute bleibt die Frage offen, ob die bei Muskularbeit eingegangene Sauerstoffschuld in Korrelation zu den erhöhten MS- bzw. XL-Werten steht, da die Ergebnisse verschiedener Untersuchungsgruppen stark voneinander abweichen (1, 12, 42).

Auch in der Klinik hat man sich eingehend mit dem Laktat- bzw. Pyruvatstoffwechsel befaßt. Unter Äther- bzw. Cyclopropananästhesie z.B. konnte Greene (29) erhöhte Milchsäurewerte mit Exzeßlaktatbildung nachweisen. Da bei in vitro-Versuchen Äther erst in toxischen Dosen den L/P-Quotienten verändert, hält Greene eine direkte Wirkung auf das LDH-System unter klinischen Bedingungen für unwahrscheinlich, vielmehr vermutet er, daß Äther bzw. auch Cyclopropan auf indirektem Wege über das hormonale, cardiovasculare oder respiratorische System diese Laktaterhöhungen bewirken, möglicherweise wieder über die Freisetzung von Katecholaminen.

Erhöhte Laktat-, Pyruvat- und Exzeßlaktat-Konzentrationen wurden auch während des normalen Geburtsverlaufs im Fruchtwasser sowie im kindlichen und mütterlichen Blut beobachtet (43,70). Die steigenden MS-Werte erklärt man sich als Folge der mit den Wehen einsetzenden vermehrten Muskeltätigkeit des Uterus, da sich bei Schnittentbindungen und auch bei Vacuumextraktionen die MS- und BTS-Konzentrationen im Normbereich bewegen (20, 80).

Das Ausmaß der Laktaterhöhung scheint auch hier in Korrelation zur Arbeitsintensität zu stehen, da die MS-Werte bei Multiparen niedriger sind als bei Primaparen (19, 53).

Bei einem gesunden Neugeborenen kommt es innerhalb der ersten 3 Tage zu einer Rückbildung der unter der Geburt erworbenen Laktat- bzw. Exzeßlaktatanhäufung (15, 80). Nur unter hypoxischen Bedingungen bleiben die erhöhten MS- bzw. XL-Werte über einen längeren Zeitraum bestehen (80).

In der Herzchirurgie konnte das Auftreten von Exzeßlaktat bei extrakorporalem Kreislauf und tiefer Hypothermie nachgewiesen werden (5, 27, 52).

Während einige Autoren (4, 56) die infolge tiefer Hypothermie hervorgerufenen intravasalen Zellaggregationen mit Bildung arterio-venöser shunts im distalen Kreislauf als Ursache der vermehrten Exzeßlaktatproduktion ansehen, führen andere seine Entstehung auf eine Reduktion des kardialen Auswurfs bzw. eine unzureichende Perfusionsgeschwindigkeit im Oxygenator zurück (50, 57, 59).

Die Ergebnisse der bisher genannten Untersuchungen stimmen darin überein, daß es sich bei ihnen allen um eine reversible Laktatvermehrung im Blut handelt, die eine metabolische Azidose mit pH-Vermindeung und Abnahme der pCO_2 - bzw. Basenexzeßwerte hervorrufen kann.

Wir prüften nun am eigenen Krankengut, ob auch unter pathologischen Voraussetzungen Laktat- bzw. Exzeßlaktatanhäufungen in der Lage sind, eine Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes zur azidotischen Seite hin zu bewirken.

Zu diesem Zwecke untersuchten wir Laktat- und Pyruvatkonzentrationen sowie die entsprechenden Komponenten des Säure-Basen-Gleichgewichtes bei einer Anzahl verschiedenartiger klinischer Zustandsbilder.

Vergleicht man die ermittelten Meßwerte der genannten Größen miteinander, dann lassen sich folgende Beziehungen erkennen:

Zwischen den Laktat- und Pyruvatwerten und dem Basenexzeß, gemessen bei Leberkranken, Herz- und Lungenpatienten, Diabetikern und sogenannten gemischten Fällen, besteht ein statistisch signifikantes Verhältnis ($p < 0,001$). Mit steigender Laktat- bzw. Pyruvatkonzentration kommt es zur Abnahme des Basenexzesses.

Ebenso verhält es sich mit dem pCO_2 -Wert; auch hier folgt einer steigenden Laktat- bzw. Pyruvatkonzentration eine Verminderung des pCO_2 -Gehaltes des Blutes.

Der pH-Wert wird weniger von Laktat- bzw. Pyruvatvermehrungen beeinflusst; allerdings läßt sich ablesen, daß die Werte für eindeutig erhöhte Laktat- bzw. Pyruvatkonzentrationen in der Mehrzahl im sauren pH-Bereich liegen.

Diese Ergebnisse stimmen vollauf mit den in der Physiologie gewonnenen Erkenntnissen über die Regulation des Säure-Basen-Gleichgewichts im Organismus überein.

Da die lebende Zelle außerordentlich empfindlich auf Änderungen des sogenannten "inneren Milieu" (Claude Bernard) reagiert, muß das Blut in seinen physikalischen Eigenschaften in gewissen Grenzen unverändert bleiben. Dazu gehört in erster Linie die Konstanterhaltung der absoluten Reaktion des Blutes, d.h. die Konzentration an abdissoziierten H^+ -Ionen muß relativ konstant bleiben.

MS und BTS liegen im physiologischen pH-Bereich von 7,35 - 7,43 ganz überwiegend in dissoziierter Form vor. Da 1 Mol Brenztraubensäure oder Milchsäure nahezu 1 Mol Pyruvat bzw. Laktat und 1 Äquivalent H^+ -Ionen liefert, kann bei einer vermehrten Laktatproduktion eine pH-Verschiebung zur sauren Seite entstehen. Der Organismus verfügt nun aber über eine Reihe von besonderen Regulationsmechanismen, die einer solchen Veränderung entgegenwirken können. So ist insbesondere das Karbonat-Puffersystem des Blutes in der Lage, vermehrt auftretende H^+ -Ionen zum größten Teil abzufangen und damit die "aktuelle Reaktion" des Blutes in normalen Grenzen zu halten.

Die bei diesen Vorgängen in größerem Umfang entstehende Kohlensäure führt ihrerseits zur kompensatorischen Hyperventilation; diese findet in der Verminderung des pCO_2 -Gehaltes im Blut ihren Ausdruck.

Nur bei extrem hohen Laktatwerten wird die Pufferkapazität überschritten und die Bildung einer metabolischen Azidose kann nicht mehr verhindert werden.

Untersucht man den Zusammenhang zwischen den MS- bzw. BTS-Gehalten und dem Säurebasenhaushalt bei den einzelnen Krank-

heitsgruppen getrennt voneinander, dann lassen sich die genannten Beziehungen in der Gruppe der Leberkranken, der Herz- und Lungenpatienten sowie den Kranken, die in der gemischten Gruppe zusammengefaßt wurden, durchaus bestätigen. Nur bei Diabetikern und Nierenkranken kann man eine Korrelation zwischen beiden Metaboliten und dem Säure-Basen-Status nicht nachweisen. Dies ist verständlich, da in beiden Fällen andere Säuren als MS und BTS zumindest auch für die Azidose verantwortlich sind.

Darüber hinaus geht aus diesen Untersuchungen hervor, daß eine erhöhte H^+ -Ionenkonzentration bei Diabetikern und Nierenkranken - im Gegensatz zu der Auffassung anderer Autoren (47) - keinen Einfluß auf die Höhe der Laktat- bzw. Pyruvatkonzentration im Blut hat.

Auch lassen sich gewisse Beziehungen zwischen den ermittelten Exzeßlaktat-Veränderungen und den Parametern des Säure-Basenhaushalts nachweisen. Wie Abb. 49 zeigt, nimmt mit steigenden Exzeßlaktatwerten der Basenexzeß ab. Nur zwischen dem PCO_2 und den Exzeßlaktatkonzentrationen scheint in den einzelnen Krankheitsgruppen ebenfalls kein Zusammenhang zu bestehen, was in Widerspruch zu den vorstehenden Ergebnissen steht; eine plausible Erklärung ist bisher nicht möglich.

Uns interessierte weiterhin die Frage, welche Faktoren für die erhöhte Laktatproduktion der Zellen verantwortlich sind. Ist die Annahme berechtigt, daß auch unter pathologischen Bedingungen der Red/OX-Zustand und damit die Sauerstoffversorgung der Zellen einen maßgeblichen Einfluß ausübt? - Wir bestimmten für 8 gemessene Exzeßlaktat-Konzentrationen den entsprechenden pO_2 -Wert im Blut und fanden den dazugehörigen Korrelationskoeffizienten in der Höhe von $r = -0,73$. Es liegt danach also eine negative Korrelation vor, was bedeutet: je kleiner der pO_2 -Gehalt des Blutes, desto größer die Exzeßlaktat-Produktion.

Auch andere Autoren untersuchten das Verhältnis zwischen Exzeßlaktatkonzentration und arteriellem O_2 -Gehalt. Greene (31)

z.B. stellte an einem größeren Krankengut von Kindern mit kongenitalen Vitien eine gute Übereinstimmung zwischen gebildetem Exzeßlaktat und dem Ausmaß der Hypoxie fest. Eine besonders deutliche inverse Korrelation fand er bei arteriellen Sauerstoff-Sättigungswerten unter 60 mm Hg.

Huckabee (39) wies bei einer Reihe von Patienten mit Hypoxämie oder schweren Kreislaufkomplikationen erhöhte Exzeßlaktatwerte nach. Infolge entsprechender Therapie wie Sauerstoff- bzw. Blutübertragungen ließen sich die klinischen Zustände bessern und damit gleichzeitig eine Korrektur der erhöhten Exzeßlaktatwerte erreichen.

Andere Untersucher (8, 60, 61) fanden eine klare Korrelation zwischen der Schwere eines Schockzustandes und der gemessenen Exzeßlaktatkonzentrationen. Auch bei diesen Fällen lag wieder ein Hinweis auf ausgeprägte Gewebsanoxie vor, die zur Entstehung des Exzeßlaktates wesentlich beigetragen haben könnte.

Nun ist seit einiger Zeit wiederholt bei Diabetikern eine schwere metabolische Azidose mit Exzeßlaktat ohne stärkere Hypoglykämie und Ketose beobachtet worden, bei der kein Anzeichen eines respiratorischen bzw. zirkulatorischen Schadens bestanden hatte (14, 18). Offenbar mußten hier andere Faktoren für die Exzeßlaktatproduktion infrage kommen. Daughaday warf die Frage auf, ob es sich hierbei um eine Stoffwechselstörung aufgrund eines Thiaminmangels handele, der durch stark reduzierte Nahrungsaufnahme bedingt zu einer Blockierung des Tricarboxylsäurecyclus geführt haben könnte.

Zum anderen lenkte die tödlich verlaufende Laktatazidose eines Diabetikers die Aufmerksamkeit auf Alkohol als Ursache der Exzeßlaktatbildung. Arky und Freinkl (3) untersuchten den Einfluß von Äthanol bei jugendlichen fastenden, gut eingestellten Diabetikern. Die postalkoholische Laktatazidose mit verminderter Ketogenese führten sie auf eine durch Alkohol-oxydation in der Leber vermehrte Bildung von NAD-H₂ zurück. Diese soll eine Verschiebung der Ketonkörper zu β -Hydroxy-Buttersäure und eine verstärkte Laktat- bzw. Exzeßlaktatbil-

dung bei gleichzeitig verstärkter Glukoneogenese zur Folge haben.

Außerdem spielt möglicherweise die Anwendung von Biguaniden in der Diabetestherapie eine in ihrem Wirkungsmechanismus noch unklare Rolle bei der Entstehung des Exzeßlaktats (7, 16, 17, 21, 32, 63, 67, 78). Schon 1934 beschrieben Minot et al. (58) eine MS-Azidose bei Hunden nach Guanidin-Verabreichung.

Strohmeyer et al. (72, 73) beobachteten bei einer 77-jährigen Patientin unter kombinierter Tolbutamid-Biguanid-Therapie die Entwicklung einer tödlich verlaufenden Azidose, ohne wesentliche Ketose. Anoxämische Zustände als Ursache der starken Milchsäureproduktion konnten nicht nachgewiesen werden.

Tranquada (75) konnte bei 3 Diabetikern ähnlich hohe Milchsäurewerte unter Phenformin-Therapie feststellen; obwohl hier bei allen 3 Patienten ein Anhaltspunkt für Kreislaufkomplikationen vorlag, sieht Tranquada die Hauptursache für die vermehrte Milchsäurebildung in der Blockierung der aeroben Glykolyse durch Phenformin-Intoxikation. Diese Vergiftung durch Biguanide erklärt er als Folgeerscheinung der bei allen 3 Patienten bestehenden Nierenfunktionsstörung. (Wick konnte nämlich in Versuchen mit C^{14} -markiertem Phosphor nachweisen, daß die Hauptausscheidung der Biguanide durch die Nieren erfolgt.)

Wie aus Tabelle Nr. 5 ersichtlich, sind einige Diabetiker in unserer Klinik (5, 7 und 8, 10 bis 11, 19, 24) mit Mono- bzw. Biguanid behandelt worden; es lassen sich keine erhöhten Laktatwerte unter dieser Therapie feststellen, mit Ausnahme der Fälle Nr. 6 bis 9, bei denen nach Absetzen der Therapie eine deutliche Senkung des Laktatwertes offensichtlich wird (von 11,28 auf 6,35 mg %). Allerdings waren bei diesen Patienten außer dem diabetischen Grundleiden klinische Zeichen einer bestehenden Herzinsuffizienz gegeben.

In tierexperimentellen Untersuchungen befaßte man sich ebenfalls mit der metabolischen Wirkung des Phenformins. Rama-

chander (65) fand z.B. in einer Versuchsreihe an Kaninchen, daß sich die Laktat-Toleranz der mit Phenformin vorbehandelten Tiere nach massiver Laktatinfusion nicht von der mit Glukose und Insulin vorbehandelten Kaninchen unterscheidet. Er fand beinahe identische Toleranzkurven und "Halbwertszeiten" für das Verschwinden des Laktats aus der Blutbahn.

Auch Ruggles (66) kam in einer Versuchsreihe an normalen und Alloxan-diabetischen Ratten zu dem Ergebnis, daß Phenformin selbst unter hypoxischen Bedingungen die Höhe des Blutlaktat-gehaltes nicht wesentlich beeinflußt.

Beim Menschen sind vielleicht individuelle Einflüsse auf Änderungen des Laktatstoffwechsels durch Phenformin nicht ausgeschlossen (21), wie ja auch bei einzelnen Tiergruppen eine sehr unterschiedliche Phenforminwirkung, insbesondere bei Ratten und Meerschweinchen, beschrieben worden ist (2).

Im allgemeinen wird heute die Auffassung vertreten, daß beim Menschen nur sehr hohe Dosen Phenformin, wie sie therapeutisch nicht zur Anwendung gelangen, in der Lage sind, eine verstärkte X_L -Produktion hervorzurufen.

Nach Versuchen von Schimmasek (69) an der isolierten, perfundierten Rattenleber soll die Leber einen regulierenden Einfluß auf den Laktatgehalt und den L/P-Quotienten im Blut haben.

Bei unserer Untersuchungsreihe an Leberkranken konnten wir diesen Einfluß, wenn auch nur indirekt, bestätigen.

Abb. 64 zeigt, daß bei Lebererkrankungen der Mittelwert für Exzeßlaktat signifikant höher liegt als bei Gesunden ($p < 0,001$).

Im Fall Nr. 63 - es handelte sich um eine offenbar mechanisch bedingte Cholestase mit schwerer Leberparenchymschädigung (Sektion: Prof. Dr. Gedigk) - fanden wir Milchsäurewerte in der Höhe von 22,21, 37,58 und 43,59 mg %. Die entsprechenden Brenztraubensäurewerte waren um das 4- bis 5-fache der Norm erhöht und die zugehörigen Exzeßlaktatwerte lagen im Bereich von 6,91 bis 15,33 mg %. Auffallend war eine dem Blutdruckab-

fall parallel verlaufende präfinale Steigerung der Exzeßlaktatkonzentrationen bis auf Werte von 63,15 mg %, die sich im Fall Nr. 68 deutlich nachweisen läßt.

Ebenso zeigt Fall Nr. 70, bei dem es sich um eine akute Leberzellnekrose (bioptisch gesichert) nach CCl_4 -Intoxikation handelte, eine Erhöhung des Laktatwertes auf 29,61 mg % und eine Pyruvatsteigerung auf 2,38 mg % im Blut. Gerade diese Beobachtung läßt deutlich erkennen, daß es bei einer zunehmenden klinischen Besserung auch zu einer Rückbildung der erhöhten Laktat- bzw. Pyruvatwerte kommen kann,

Auch Leppla und Mitarbeiter (47) fanden bei chronisch Leberkranken zum Teil erhebliche Exzeßlaktat-Vermehrungen im Blut. Ihre Untersuchungen führten zu dem Schluß, daß ein Ausfall der normalen Leberfunktionen, wie er durch Leberzellnekrosen hervorgerufen wird, mit einer schweren metabolischen Azidose und extremer Ansammlung von Exzeßlaktat verbunden sein kann. Diese Auffassung, die auch Tranquada teilt (76), scheint nach unseren Beobachtungen am eigenen Krankengut durchaus berechtigt.

Allerdings bleibt die Frage offen, von welchem Ausmaß der Leberzellnekrosen ab die Laktataufnahme derart verzögert wird, daß sich MS vermehrt im Blut ansammelt und dadurch zu einer Veränderung der Stoffwechsellage führt.

Möglicherweise sind neben der Leberzellnekrose auch noch andere Faktoren für die Entwicklung einer schweren metabolischen Azidose verantwortlich. Alveolare Hyperventilation z.B., wie sie als Folge einer Pulmonalembolie oder Anämie mit kardialer Insuffizienz auftritt, kann nach Auffassung von Perret (62) zu einer vermehrten Laktatproduktion führen und auf diese Weise die durch Leberzellnekrose hervorgerufene Laktatazidose verstärken.

Wie seit längerer Zeit bekannt ist, sind auch andere Körpergewebe in der Lage, Laktat aus der extrazellulären Flüssigkeit aufzunehmen und zu verarbeiten (48). Es fragt sich nur, bis zu welchem Grade sie bei einer Laktatüberlastung des Blu-

tes die Geschwindigkeit ihres Laktatstoffwechsels steigern und damit der Entstehung einer Azidose vorbeugen können.

Außer bei Leberinsuffizienz fanden wir auch bei einer Reihe anderer Erkrankungen eine Erhöhung der Milchsäure- bzw. Exzeßlaktatwerte. Im Fall Nr. 108 und 109 handelte es sich um ein Pancreaskopfcarcinom und im Fall Nr. 113 um den Zustand nach Operation eines Hypernephroms mit einer ausgedehnten Metastasierung in Knochen und Pleura. Wesentlich bei beiden Fällen ist, daß der Erhöhung der Exzeßlaktatwerte ein Herz-Kreislaufversagen parallel lief, so daß die Laktatvermehrung dadurch erklärt werden kann.

Aus der Abb. 64 kann man schließen, daß die Exzeßlaktatwerte bei Diabetikern im allgemeinen nicht wesentlich über denen bei Gesunden gemessenen Werten liegen. Nur bei Hinzutreten von Kreislaufkomplikationen können sie sehr viel höhere Werte annehmen. So zeigt z.B. Fall Nr. 29, bei dem außer dem diabetischen Grundleiden eine ausgeprägte Arteriosklerose vorlag, eine bis auf 15,59 mg % ansteigende Exzeßlaktatkonzentration im Blut. Außerdem bestand, wie aus dem Sektionsbericht hervorging, gleichzeitig eine Pneumonie beiderseits und eine frische Lungenembolie, die Ursachen für eine Sauerstoff-Gewebsunter-sättigung sein können.

Für Herz- und Lungenkranke ergibt sich, wie aus Abb. 64 ersichtlich, ein statistisch signifikant höherer Exzeßlaktat-Mittelwert als bei Gesunden ($p < 0,001$). Im Fall Nr. 50, mit einem Exzeßlaktatwert von 5,82 mg %, konnte im EKG ein Herzinfarkt nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Der Patient klagte über stenokardische Beschwerden, die auf eine schwere Coronarsklerose zurückgeführt wurden.

Im Fall Nr. 62 ließ sich ein schweres Asthma-bronchiale mit Emphysem-Bronchitis bei einer Exzeßlaktatkonzentration von 7,03 mg % im Blut nachweisen. Fall Nr. 51, der an stenokardischen Anfällen litt, wies Exzeßlaktatwerte in Höhe von 7,37 mg % auf; außerdem bestand bei ihm eine, wenn auch nur gering-gradige Cyanose und eine absolute Arrhythmie, die als Zeichen

einer unzureichenden Sauerstoffversorgung des Gewebes gedeutet werden können.

Wenn wir auch heute noch nicht in der Lage sind, die allen Laktaterhöhungen einschließlich der Exzeßlaktatproduktion zugrundeliegende Ursache (falls es überhaupt eine Ursache gibt) eindeutig zu klären, so erlauben die vorgelegten Ergebnisse doch den Schluß, nach der Theorie Huckabee's eine gestörte $\text{NAD-H}_2/\text{NAD-Red/Ox}$ -Lage des Organismus als Grundvoraussetzung anzunehmen. Es bleibt jedoch offen, wie die Einflüsse der unterschiedlichen Red/Ox-Zustände des $\text{NAD-H}_2/\text{NAD-Systems}$ in den verschiedenen Organen und Geweben (wie sie Hohorst et al. (35) beschrieben haben) voneinander abzugrenzen sind.

Auch die Entstehung der sogenannten idiopathischen Laktatazidose findet bis heute noch keine befriedigende Erklärung. Huckabee, der in 6 Jahren 9 Fälle diagnostizierte - wir haben bisher bei keinem Patienten mit Exzeßlaktat eine idiopathische Form festgestellt - maß der herabgesetzten Blutflußverteilung in den einzelnen Geweben die ursächliche Bedeutung zu, da die Herzkreislaufanalysen keinen Hinweis auf verminderte Sauerstoffzufuhr zu den Organen enthielten.

Möglicherweise liegt auch ein genetischer Defekt diesen Veränderungen bei einem Teil der Patienten zugrunde. Erickson (24) und Hartmann (33) beschrieben erstmals eine kongenitale Form der Milchsäure-Azidose. Kinder mit Glykogenspeicherkrankheit bzw. Patienten mit akut fortschreitender Leukämie sind das klinische Analogon für das Konzept, daß auch möglicherweise einzelne Organe bzw. Gewebe in der Lage sind, MS in exzessiven Mengen zu produzieren und damit eine schwere MS-Azidose hervorzurufen (26, 36, 54).

Für die Klinik wichtig ist die Tatsache, daß das Exzeßlaktat eine gewisse prognostische Bedeutung hat.

Abb. 68 gibt dafür eine Gegenüberstellung der Exzeßlaktatwerte bei verstorbenen Patienten und denen, die überlebten. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Differenz der Mittelwerte ($p < 0,0025$), wobei der Exzeßlaktatmittelwert der Verstorbenen bei 10,68 und der der Überlebenden bei 3,28 mg % liegt. Damit findet sich die prognostisch schlechte Bedeutung hoher Exzeßlaktatwerte bestätigt, wie sie in der Literatur beschrieben worden ist (8, 39).

Zusammenfassung

=====

In 107 Untersuchungen bei 70 Patienten wurden an einem gemischten Krankengut, insbesondere bei chronisch Leberkranken, Diabetikern, Herz- und Lungenkranken, Laktat- und Pyruvatkonzentrationen mit der enzymatisch-optischen Bestimmungsmethode im Cubitalvenenblut ermittelt. Durch gleichzeitige Bestimmung des Säure-Basenstatus wurde versucht, einen Einblick in die durch Laktat- und Pyruvatvermehrung bedingte Veränderung der Stoffwechsellage zu gewinnen.

Die Ergebnisse zeigen, daß zwischen den Konzentrationen des Laktats bzw. Pyruvats und dem sog. Basenexzeß eine statistisch signifikante Beziehung besteht. Der pH-Wert wird dagegen weniger deutlich von Veränderungen der beiden Metabolite beeinflusst. Nur eindeutig erhöhte Laktat- bzw. Pyruvatwerte befinden sich im sauren pH-Bereich. Zwischen den Laktat- bzw. Pyruvatkonzentrationen und den $p\text{CO}_2$ -Werten läßt sich eine klare Korrelation nachweisen.

Diese Ergebnisse zeigen also, daß eine gesteigerte Milchsäure- und Brenztraubensäure-Produktion des Organismus durchaus zu der Entstehung einer metabolischen Azidose führen kann.

Nach der Theorie Huckabee's wurde aus den gemessenen Größen der sog. Exzeßlaktatwert berechnet, der auch zu den Komponenten des Säure-Basenstatus in den einzelnen Krankheitsgruppen in Beziehung gesetzt wurde.

Bei Leberpatienten findet sich ein statistisch signifikantes Verhältnis zwischen Exzeßlaktat und Basenexzeß.

Auch bei Herz- und Lungenkranken besteht eine klare Korrelation zwischen Exzeßlaktat und der metabolischen Komponente des Säure-Basenstatus. Dagegen lassen $p\text{CO}_2$ und pH eine solche Beziehung in beiden Krankheitsgruppen vermissen.

Bei Diabetikern, Nierenkranken und der Gruppe der sog. gemischten Fälle kann ebenfalls keine Korrelation zwischen den genannten Größen nachgewiesen werden.

In einer Gegenüberstellung der Exzeßlaktatmittelwerte von Gesunden und Kranken (ausgenommen Nierenpatienten) erweist sich die Differenz der Mittelwerte als statistisch signifikant.

Ebenso liegt bei Leberpatienten und Diabetikern der Exzeßlaktatmittelwert signifikant höher als bei Gesunden; das gleiche gilt für die Gruppe der Herz- und Lungenkranken.

In einer weiteren Gegenüberstellung der Exzeßlaktatwerte von Verstorbenen und den Kranken, die überlebten, wurde die prognostische Bedeutung hoher Exzeßlaktatwerte untersucht; dabei findet sich eine signifikante Differenz der Mittelwerte derart, daß die Mittelwerte bei verstorbenen Patienten signifikant höher liegen als bei den Überlebenden.

A n h a n g

=====

Lfd. Nr.	Darstellungsart	Gegenstand
I	Text	Ergänzungen zur Methodik
II	Tabellen 1 - 7	Meßwerte, klinische Befunde und Laborangaben
III	Abbildungen 1 - 68	MS-, BTS- und XL-Konzentrationen im Verhältnis zu den Parametern des Säurebasenhaushaltes
IV	Statistische Auswertung	Methodik der Korrelationsrechnung

A n h a n g I
=====

Anhang Nr. I

=====

Ergänzungen zur Methodik

Es wurden die "Biochemica-Test-Combinations" der Firma Boehringer verwendet:

Reagenzien für die MS-Bestimmung:

1. Glycin-Puffer (0,5 M Glycin; 0,4 M Hydrazin ($p_H = 9$)
diese Lösung mit bidest. Wasser auf
50 ml verdünnt)
2. Nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD)
(0,027 M NAD mit 5 ml bidest. Wasser
gelöst)
3. Laktatdehydrogenase (LDH)
(2 mg Enzymprotein/ml unverdünnt)
4. Perchlorsäure (5 ml einer 70 %igen Perchlorsäure mit
Aqua bidest. auf 100 ml verdünnt)

Reagenzien für die BTS-Bestimmung:

1. Phosphat (1,1 M K_2HPO_4 in 20 ml aqua bidest. ge-
löst)
2. Reduziertes Nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD-H)
(3×10^{-3} M NAD-H mit 1 ml 1 %-iger
 $NaHCO_3$ -Lösung gelöst)
3. Laktatdehydrogenase (LDH)
(0,75 mg Enzymprotein/ml unverdünnt)
4. Perchlorsäure (5 ml einer 70 %-igen Perchlorsäure mit
Aqua bidest. auf 100 ml verdünnt)

Für beide Bestimmungen notwendige Glasgeräte

0,1 ml geeichte Meßpipetten	}	mit langgezogener Spitze
0,2 ml " "		
1,0 ml " "		
5,0 ml " "		

20 ml Meßkolben
50 ml "
100 ml "

Zentrifugengläser

Glasküvetten mit 10 mm Schichtlänge und Fassungsvermögen von 4 ml.

Versuchsgang und Berechnungsweise

In 107 Untersuchungen wurden Laktat- und Pyruvatkonzentrationen unter Grundumsatzbedingungen bestimmt.

Nachdem die Patienten nach der Abendmahlzeit des Vortages nichts mehr zu sich genommen und ca. 1/2 Std. vor Versuchsbeginn ruhig gelegen hatten, wurden frühmorgens zwischen 8.00 - 8.30 Uhr die Blutentnahmen vollzogen. Zunächst wurde Blut mit einem Gummischlauch im Oberarm gestaut und danach eine Kanüle in die rechte oder linke vena cubitalis eingeführt. Weil mit Blut aus gestauter Vene wegen Hämolyse unreproduzierbare Ergebnisse erzielt werden, gelangte zur Untersuchung nur das Blut, das nach Lösung der Stauung vorsichtig in eine Spritze aufgezogen wurde. Das Blut wurde sofort in einem Eisbad enteiweißt. Dazu wurden 4 ml Perchlorsäure und 4 ml Blut in ein Reagensglas im Eisbad pipettiert, mit einem Plastikspatel gut durchmischt und 5 bis 10 Minuten bei ca. 3000 Umdrehungen je Minute zentrifugiert.

Die Bestimmungen des Gehalts an Milch- bzw. Brenztraubensäure erfolgten anschließend getrennt nach folgenden Methoden:

Testansatz für Laktat

In ein Reagensglas wurden nacheinander pipettiert:

- 2,00 ml Pufferlösung
- 0,10 ml des nach Zentrifugieren gewonnenen eiweißfreien Überstandes
- 0,03 ml LDH
- 0,20 ml NAD

Nach guter Durchmischung und einer Einwirkzeit von 25 - 30 Minuten bei Zimmertemperatur wurde der Inhalt des Reagensglases in eine 4 ml-Küvette von 10 mm Schichtlänge eingefüllt. Bei Quecksilberlicht, Fotozelle 90 S und Wellenlänge von 366 mμ konnte die Extinktion E_1 gegen Wasser im Photometer abgelesen werden.

Für jede Meßreihe wurde gleichzeitig der Reagentienleerwert bestimmt und eine Standardlösung angesetzt, in der die Blutprobe durch 0,10 ml verdünnter Perchlorsäure bzw. 0,1 ml einer 1 N-Milchsäure-Lösung ersetzt waren.

Die Differenz der Extinktionswerte für die Blutprobe (E_1) und für den Reagentienleerwert (E_2) ergibt die durch Laktat hervorgerufene Extinktionsänderung ΔE_L .

$$\Delta E_L = E_1 - E_2$$

ΔE_L bildet die Basis für die weiteren Berechnungen.

Eine Extinktionsdifferenz von 0,100 entspricht bei 366 mμ einem NAD-H-Gehalt von 0,030 μ M/ml und weil diese Reaktion stöchiometrisch verläuft, ebensovielen μ M Laktat/ml. Auf den Küvetteninhalt von 2,33 ml bezogen wären das 63,5 μ g Laktat. Um aber den Milchsäuregehalt in 1 ml des untersuchten Blutes zu ermitteln, ist die bei Enteiweißung aufgetretene Verdünnung zu berücksichtigen:

4 ml Blut wiegen 4,24 g und enthalten ca. 80 % ihres Gewichtes an Flüssigkeit. Werden nun 4 ml Blut = 4,24 g in den Test eingesetzt, so enthält die nach Zusatz von 4 ml Perchlorsäure entstandene Lösung

$$\frac{4,24 \cdot 80}{100} + 4 = 7,392 \text{ ml Extrakt.}$$

Von diesen 7,392 ml Extrakt werden 0,1 ml zur Laktatbestimmung eingesetzt. Die Verdünnung beträgt dann:

$$\frac{7,392}{4} \cdot \frac{1}{0,1} = 18,5 : 1$$

Die Umrechnung auf Extrakt pro ml wird also mit dem Faktor 18,5 vorgenommen. Um nun die Laktatmenge zu ermitteln, die in 100 ml Blut enthalten sind, muß die Extinktionsdifferenz ΔE_L mit dem Faktor 117,5 multipliziert werden; dieser Faktor errechnet sich aus der oben angegebenen Ableitung:

$$117,5 = 6,35 \times 18,5$$

Daraus folgt: $\Delta E_L \cdot 117,5 = \text{mg \% Laktat im Blut.}$

Für die Kontrollprobe ergibt sich nach entsprechender Umrechnung, daß

0,1 ml der 1 N Milchsäure, 1 : 1000 verdünnt,
9 µg-L-Milchsäure enthält.

Testansatz für Pyruvat

Nach oben angegebener Enteiweißung und Zentrifugierung werden 3 ml des eiweißfreien Überstandes mit 1,0 ml Phosphatlösung versetzt, gut durchmischt und 10 Minuten im Eisbad gekühlt.

Der dann von der überschüssigen Perchlorsäure befreite Überstand wurde mit 1 N NaHCO_3 -Lösung auf ca. pH 7 gepuffert.

Von dieser Lösung gelangten 2 ml zum Testeinsatz.

Nacheinander wurden in eine 10 mm-Küvette pipettiert:

2,00 ml Überstand

0,05 ml NAD-H

Bei 366 mµ wurde die Extinktion E_3 abgelesen und danach auf einen Plastikspatel 0,05 ml LDH dazugegeben. Bei Stillstand der Reaktion nach ca. 2 Minuten konnte die Extinktion E_4 abgelesen werden.

Für die Extinktionsdifferenz ΔE_p ergab sich:

$$\Delta E_p = E_3 - E_4$$

Der Extinktionsdifferenz von 0,1 entspricht für die Messung

bei 366 m μ ein NAD-Gehalt von 0,0303 μ M/ml und damit ebensovielen μ M Pyruvat/ml. Auf den Küvetteninhalt von 3,00 ml bezogen sind das 5,60 μ g Pyruvat. Die nach Enteiweißung mit 4 ml Perchlorsäure entstandene Lösung enthält nach oben angegebener Berechnung 7,40 ml Extrakt (Blut enthält ca. 80 % seines Gewichtes an Flüssigkeit - 1 ml wiegt 1,06 g).

Von diesen 7,40 ml werden 3 ml mit 1 ml Phosphat neutralisiert. Von der neutralisierten Lösung wurden dann 2 ml in den Test eingesetzt.

Die gesamte Verdünnung beträgt somit:

$$\frac{7,40}{4} \cdot \frac{4}{3} \cdot \frac{1}{2} = 1,23 : 1$$

Der Faktor zur Umrechnung auf Pyruvat/ml Blut lautet 1,23.

Für den Pyruvatgehalt in 100 ml Blut ergibt sich ein Umrechnungsfaktor k:

$$k = 5,60 \cdot 1,23 = 6,88$$

Daraus folgt:

$$\Delta E_p \cdot 6,88 = \text{mg \% Pyruvat im Blut.}$$

Um möglichst genaue Meßwerte zu erhalten, wurden Laktat- und Pyruvatbestimmungen je im Doppelversuch ausgeführt; der Mittelwert der dabei gemessenen Extinktionsdifferenzen ging als ΔE_L (bei Milchsäurebestimmung) bzw. ΔE_p (bei Pyruvatbestimmung) in die Rechnung ein.

Anhang II
=====

Nr.	Laktat (mg %)	Pyruvat (mg %)	pH	PCO ₂ (mm Hg)	B.E. (m äq/l)	Exzeßlaktat (mg %)
1	5,52	0,52	7,40	36,0	- 2,2	+ 0,51
2	6,64	0,66	7,39	38,0	+ 0,5	+ 0,3
3	7,17	0,75	7,42	37,5	+ 0	- 0,02
4	5,05	0,59	7,41	40,5	+ 0,8	- 0,56
5	5,17	0,48	7,40	39,0	- 0,9	+ 0,55
6	5,64	0,63	7,39	41,0	- 0,3	- 0,43
7	8,75	0,76	7,39	36,8	- 2,3	+ 1,50
8	5,52	0,65	7,41	40,0	+ 0,2	- 0,75
9	8,11	0,72	7,39	39,0	- 1,8	+ 1,19
10	7,11	0,83	7,37	41,0	- 1,3	+ 5,36
11	5,52	0,62	7,38	43,0	- 0,8	- 0,41
12	6,29	0,86	7,40	39,0	- 0,2	- 1,96
13	8,17	0,86	7,39	39,5	- 0,8	- 0,08
14	5,35	0,57	7,41	35,0	- 1,2	- 0,10
15	5,93	0,63	7,38	41,0	- 0,9	- 0,13
16	6,58	0,71	7,38	41,5	+ 1,0	- 0,22
17	9,06	0,72	7,41	34,0	- 2,3	+ 2,12
18	6,23	0,68	7,38	42,0	- 0,3	- 0,30
19	7,64	0,81	7,42	43,0	+ 2,3	- 0,11
20	7,81	0,83	7,38	39,0	- 1,6	- 0,13
21	6,05	0,65	7,39	36,0	- 2,3	- 0,22

Nr.	Datum der Blutentn.	Name	Lebensalter	Laktat (mg %)	Pyruvat (mg %)	pH	P _{CO₂} (mm Hg)	B.E. (mEq/l)	mittl. R.R. (mm Hg)	Erythrocyten (Mill/mm ³)	Hb (g %)	BSG (mm)	Gesamt Eiweiß (g %)	Albumin (rel%)	Serumeiweiß Globulin (rel %)				Serumeiweiß-La-bilitätsproben		Bilirubin im S. (mg %)	
															α ₁	α ₂	β	γ	Tabota (mg%)	Welt-mann(R)		
63	3. 7.64	Josef	Le	59	28,38	2,02	7,37	29,5	- 7,5	100,0	4,1 (-2)	11,18 (-2)	30/51 (+1)	5,9	40	7,0	13,0	21,0	19 (-2)	50	6 1/2	25,3 (-3)
64	6. 9.00	"	"	59	22,21	1,60	7,39	27,5	- 7,9	85,0	4,1 (-5)	11,18 (-5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
65	15.30	"	"	59	24,21	1,98	7,40	32,7	- 3,8	85,0	4,1 (-5)	11,18 (-5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
66	7. 6.00	"	"	59	43,59	2,95	7,35	28,5	- 8,8	60,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
67	11.30	"	"	59	37,95	2,67	7,35	26,0	- 10,2	72,5	4,1 (-6)	11,18 (-6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
68	8. 7.64	"	"	59	92,83	3,10	7,25	24,5	- 15,4	55,0	3,87	7,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
69	10. 7.64	Erich	Pe	46	7,99	0,96	7,39	44,0	+ 1,8	85,0	4,0	15,16	10/18	8,1	33	5,0	6,0	15,0	41,0	40	9	1,2
70	12. 7.64	Heinz	Pd	28	12,22	1,11	7,36	32,5	- 5,8	(150,0)	3,9 (-1)	70,0 (-1)	70/104 (-1)	-	-	-	-	-	-	-	-	1,5
71	13. 7.64	"	"	28	29,61	2,38	7,34	32,5	- 7,2	(140,0)	3,9	70,0 (-2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
72	14. 7.64	" (n.Dial.)	"	28	18,92	1,52	7,42	33,5	- 2,4	107,5	-	-	65/92 (+1)	-	-	-	-	-	-	-	-	1,5
73	17. 7.64	"	"	28	10,52	1,46	7,55	29,5	+ 1,0	120,0	2,4 (+2)	8,1 (+2)	48/70	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74	23. 7.64	"	"	28	8,52	1,08	7,45	32,0	+ 1,2	100,0	-	-	24/55 (+1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75	31. 7.64	"	"	28	11,87	1,26	7,42	38,0	+ 0,3	110,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6
76	22. 7.64	Jakob	MU	60	13,63	1,41	7,42	41,0	+ 1,8	100,0	4,4	13,52	13/26	6,5	56	5,0	8,0	15,0	16	100	5	-
77	23. 7.64	Paul	Mi	50	6,40	1,03	7,44	39,0	+ 2,1	105,0	2,8 (+14)	13,16 (+14)	96/100	7,0	26	5,0	5,5	13,5	50 (-13)	80(-13)	10	4,0 (-13)
78	7. 8.64	"	"	50	9,75	0,86	7,48	29,0	- 0,8	117,5	2,8 (-1)	13,16 (-1)	8,0	29	4	3	12	52 (-2)	30	10	2,9 (-6)	
79	28. 8.64	"	"	50	5,05	0,59	7,43	35,5	- 1,0	95,0	2,9	11,9	38/79	7,5	28	3,5	3,5	13	52 (-5)	-	-	-
80	23. 7.64	Wilhelm	Bo	48	9,75	1,15	7,41	37,0	- 0,5	110,0	4,4 (-2)	15,5 (-2)	7/14 (-12)	6,5	42	4,5	8	11	35,5	30	8	0,5 (-3)
81	28. 7.64	"	"	48	12,04	1,19	7,46	35,0	+ 3,9	110,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
82	28. 7.64	August	Klo	56	6,23	0,70	7,41	42,0	+ 1,5	100,0	4,8 (-2)	14,42 (-2)	25/47 (-1)	8,6	57,6	4	11	13	15 (-1)	100	6 (-1)	1,0 (-1)
83	29. 7.64	Margarethe	Krö	32	7,76	0,84	7,45	39,0	+ 2,6	85,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
84	29. 7.64	Adam	V8	39	6,76	0,73	7,41	36,0	- 1,5	110,0	4,0	13,16	45/58 (+1)	7,6	37,5	6	11	19	26,5(-14)	60	6 1/2	0,6 (-13)
85	29. 7.64	Ayşe	Ov	32	9,40	0,95	7,44	38,5	+ 2,2	100,0	4,7 (-18)	14,24 (-18)	24/52 (-6)	7,6	48,5	6,5	8,0	13,0	24 (-23)	-	-	dir. 1,6 ind.o,7(-)
86	28. 8.64	Hermann	He	64	11,28	1,20	7,32	50,5	- 1,8	77,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
87	31. 8.64	Konrad	Schö	35	13,87	0,93	7,43	38,0	+ 1,0	105,0	2,4 (+3)	12,2 (+3)	35/65 (-2)	7,9	28	5	5	9,5	52,2	40	8 (-2)	10,8 (-2)
88	3. 9.64	"	"	35	13,63	1,19	7,40	30,7	- 4,5	97,5	2,4	12,2	65/126	-	-	-	-	-	-	-	-	dir. 13,8
89	4. 9.64	"	"	35	9,46	0,84	7,42	32,5	- 2,2	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	7. 9.64	"	"	35	13,16	0,98	7,41	29,7	- 4,6	110,0	2,3 (+3)	11,7 (+3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
91	10. 9.64	"	"	35	12,93	1,15	7,40	29,0	- 5,9	110,0	2,3	11,7	28/42	-	-	-	-	-	-	-	-	-
92	10. 9.64	"	"	35	22,33	1,50	7,40	29,0	- 5,9	107,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
93	12. 9.64	"	"	35	77,79	3,08	7,24	27,5	- 13,5	n.m.Bb.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30	-	dir. 22,2
94	23.11.64	Heinrich	Be	71	15,39	1,17	7,44	32,5	- 0,5	90,0	3,0 (-4)	10,8 (-4)	76/112(-10)	7,7	38	6,5	12,5	12	31 (-7)	-	6 1/2	dir. 26,2(+2)
95	4.12.64	Dorothea	Au	58	12,57	1,00	7,32	41,0	- 5,0	(175,0)	3,7 (-6)	17,6 (-6)	71/92	-	-	-	-	-	-	-	-	0,9 (-2)
96	7.11.64	Irmgard	Pu	41	19,62	1,48	7,43	28,0	- 3,8	100,0	3,9 (-11)	14,7 (-11)	32/67 (-3)	7,1	30	6	8	10	40 (-3)	30	8 (-1)	1,2 (-1)
97	11. 1.65	Rudolf	Le	63	14,81	1,22	7,35	30,0	- 4,0	105,0	3,1	9,4	73/98	8,1	37,5	7,5	14,5	14,5	26 (-12)	-	8 (+3)	dir. 16,4
98	11. 1.65	Karl	Ni	47	26,79	2,34	7,39	36,0	- 2,8	87,5	4,4 (-14)	13,9 (-14)	14/27 (+2)	7,9	49,5	5,5	7,5	14,5	23 (-12)	-	-	dir. 32,2
99	28. 7.64	Otto	Ju	60	22,56	1,77	7,43	40,0	+ 1,5	92,5	4,4 (-1)	15,69 (-1)	57/78	7,3	45	6	12	15	22	100	7	6,3
100	12.12.64	Heinrich	Kna	43	14,86	1,58	7,47	31,0	+ 0,8	77,5	1,6	5,2	40/84 (-1)	5,9	26	8	15	13,5	37,5	40	4	ges. 13,3 dir. 10,2 (-22)

SGOT im Ser. (U/l)	alk. Phosphatase im Serum (U/l)	Serumelektrolyte (mEq/l)			NH ₃ i.S. (µg/ml)	Eisen i.S. (µg/g)	Urinbefund		Diagnose
		Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻			Bili- rubin	Urobili- nogen	
59	64 (-3)	150	2,6	113	-	-	+	o/o	ausgeprägte Verschlußikterus unklarer Ursache sek. Leberparenchymnekrose, Urämie
-	-	129	3,5	96	-	-	+	o/+	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	
29	-	131	4,3	100	-	-	-	-	Kreat: 8,6 mg % Harnst.: 372 mg %
-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	+	o/o	-	
17	25	140	4,7	101	-	183	o	+ / ++	Lebercirrhose
32	29	118	4,98	-	-	-	o	o/o	CCl ₄ -Intoxikation, Leberzellnekrosen, akute Urämie
-	-	129	4,9	76	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	
12	12 (+3)	131	3,5	98	-	-	-	-	Rest.Nr. 270 mg % Kreat: 19,9 mg % Kreat: 18,2 mg % Harnst.: 585 mg % Kreat: 7,8 mg % Harnst.: 228 mg % Kreat: 3,7 mg % Harnst.: 180 mg % Kreat: 1,1 mg % Harnst.: 27 mg % Kreat: 1,1 mg % Harnst.: 21 mg %
-	-	141	5,2	112	-	100 (+1)	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	
18	18 (+5)	-	-	-	-	-	o	o/+	Leberbiopsie: histol. ausgeprägte Fettleber
52	30 (-8)	131	4,1	103	-	70 (-13)	-	-	Lebercirrhose Kreat: 1,6 mg % Harnst.: 100 mg % Kreat: 1,2 mg % Harnst.: 79 mg %
55	25 (-6)	123	4,4	99	0,78 (-6)	-	-	-	
-	-	129	4,6	98	-	90	o	o (-2)	
40	59	140	3,5	105	1,55 (-3)	189 (-3)	o	+ / ++	" " " " " "
-	-	-	-	-	-	-	o	o/+	
11	27 (-1)	138	3,4	105(-1)	-	-	o	o/o (-1)	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	
20	50 (-13)	-	-	-	-	53	o	o/+ (+2)	chron. Hepatitis, chron. Pyelonephritis
7	24 (-6)	137	3,8	110(-6)	-	86 (-21)	-	-	Leberfibrose, Cholecystitis
-	-	-	-	-	-	-	-	-	
40	45 (-2)	195	3,8	109(-2 2,0)	-	-	+	+ (+2)	Lebercirrhose Kreat: 1,5 mg % Harnst.: 66 mg % Kreat: 2,2 mg % Harnst.: 111 mg % Kreat: 2,3 mg % Harnst.: 134 mg % Kreat: 2,6 mg % Harnst.: 201 mg % Kreat: 2,5 mg % Harnst.: 244 mg %
-	-	122	4,9	-	-	-	-	-	
-	-	119	4,4	97	-	-	-	-	
58	37	123	5,2	99	-	-	-	-	Kreat: 2,3-3,5 mg % Harnst.: 242 mg %
-	-	125	5,8	100	3,9	-	-	-	
90	41	123	7,5	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	1,38	-	-	-	
44	160	137	4,2	105	-	-	+	o/+ (-2)	Cholangitis bei Choledochusverschluß (Stein, Narbenstriktur?) Kreat: 10,3 mg % Harnst.: 302 mg %
32	36	138	4,9	96	-	43	o	o/+	Choledochlithiasis mit funkt. akutem Nierenversagen
12	20 (-10)	135	3,5	114	-	-	-	-	L.E. visc. (Lebercirrhose)
70	600	135	4,3	106	1,04	72 (-13)	+	o/o (-3)	Gallengangverschluß (maligne), Metastasenleber
1750	46	-	-	-	0,8	-	-	-	Hepatitis epidemica
56	86	132	4,7	101	-	-	+	+ / ++	Leber-Ca, Verschlußikterus
53	153	134	2,7	105	1,68(-2)	25 (-22)	+	+	Gallengangverschluß (Narbenstenose d. duct. chol.) Lebercirrhose

Nr.	Datum der Blutentn.	N a m e	Lebensalter	Laktat (mg %)	Pyruvat (mg %)	pH	P _{CO} ₂ (mm Hg)	B.E. (mEq/l)	mittl. R.R. (mm Hg)	Erythrocyten (Mill/mm ³)	Hb (g %)	EKG	BSG	
41	30. 6.64	Karl	Stra	72	19,98	1,93	7,31	33,0	- 8,5	102,5	3,8	97 %	totaler AV-Block im Links-schenkelblock	45/70 (- 4
42	1. 7.64	"	"	72	11,99	1,58	7,41	31,5	- 3,8	102,5	3,9	12,8 (+ 9	"	30/65 (- 2
43	28. 7.64	Elisabeth	Ku	64	17,57	1,61	7,45	32,5	- 0,9	92,5	3,57 (- 1	13,34 (- 1	absolute Arrhythmie bei Vorhofflattern	23/40 (+ 1
44	2. 9.64	"	"	64	11,22	1,12	7,46	39,0	+ 3,8	95,0	3,1 (- 4	12,9 (- 4	"	36/50
45	2. 9.64	Wilhelm	Ri	64	7,87	1,03	7,43	37,5	+ 1,0	145,0	4,6 (+ 2	15,5 (+ 2	Neben Anzeichen v. Links-hypertrophie erhebl. Ischämiesymptome	45/60 (- 1
46	30.10.64	Irmgard	We	22	11,22	1,09	7,40	39,0	- 0,4	85,0	5,3	16,1 (- 4	Zeichen d. Herzinsuff. nicht mehr vorh.	5/14
47	7.11.64	Paul	Klo	61	10,69	0,77	7,38	42,2	- 0,2	80,0	4,0	15,2	Herzinfarkt	72/90
48	16.12.64	Hans	Ro	36	8,34	0,64	7,40	44,0	+ 1,8	130,0	5,2	16,8	Herzinfarkt	41/59
49	19.12.64	Otto	Wei	20	6,35	0,74	7,48	32,5	+ 1,9	115,0	4,7 (- 15	14,6 (-15	Zeichen d. Belastg. d. li. Vorhofs, Zeichen d. Errg. Rückbildungsstörung	12/26 (- 4
50	14.12.64	Georg	Be	67	14,39	0,89	7,38	34,5	- 4,2	120,0	6,0	14,8	schw. Coronarsklerose angen.	6/16 (+ 1
51	29.10.64	Wilhelm	Schu	53	14,63	0,76	7,42	30,0	- 4,0	120,0	4,6 (- 1	16,9 (- 1	Zeichen d. abs. Arrhythmie, kein Anh. f. frischen Infarkt	8/16 (+ 1
52	6.11.64	Christian	Fri	66	13,16	1,48	7,43	32,5	- 1,8	112,5	4,6 (- 2	14,6 (- 2	Anhalt f. mäßige Infarzierung d. Hinterwand	12/70 (- 1
53	12.11.64	Edmund	Pfe	21	13,98	1,00	7,43	39,5	+ 1,8	77,5	5,3 (- 9	16,2 (- 9	ausged. Rückbildungsstörg. p-cardiale	4/9
54	29.10.64	Anna	Be	56	6,47	0,76	7,43	37,0	+ 1,0	100,0	5,2 (- 9	15,3 (- 9	Sinustachykardie, Anhalt f. Außenschichtschaden, Vorhofwand mit einbezogen	47/68
55	20.11.64	Paul	Bu	50	11,87	1,21	7,44	33,5	- 0,4	105,0	4,3	11,7	diff. Errg. rückbildungsstrg. Rö: dors. Verschattung	91/95 (- 3
56	30.11.64	Anna	Schre	57	13,28	0,84	7,45	31,7	- 1,0	140,0	4,7	15,3	-	38/60
57	13. 7.64	Käthe	Di	43	8,93	0,91	7,45	37,5	+ 2,0	100,0	4,2	12,62	zunehm. Zeichen d. Erregungs-rückbildungsstörung	8/18 (- 2
58	28. 8.64	Philipp	Fi	45	7,40	0,83	7,40	44,0	+ 1,0	100,0	5,5	17,0	typ. Veränder. f. cor pulmonale	2/5 (- 14
59	4.12.64	Puis	Clo	68	9,58	0,78	7,49	44,0	- 2,0	120,0	4,5	13,3	Störg. d. Errg. rückbildung in-traventrik. Errg. rückb. strg.	20/42 (- 4
60	2. 7.64	Johannes	Krü	62	15,86	1,20	7,35	62,2	+ 6,0	117,5	5,8 (- 2	19,8 (- 2	-	16/34 (- 2
61	27. 7.64	Harry	Ve	33	6,05	0,76	7,37	66,0	+ 7,6	110,0	5,9 (- 15	17,13 (-15	diff. Zeichen d. Erregungs-rückbildungsstörung	17/27 (- 6
62	10. 9.64	Wilhelm	Ste	56	13,92	0,72	7,44	40,5	- 2,8	125,0	4,7	16,6	inkomp. Re-Schenkelblock	6/10

Gesamt Eiweiß (g %)	Albumin (rel. %)	Serumeiweiß				Diagnose
		Globulin (rel. %)				
-	-	-	-	-	-	Adams-Stokes'sche Anfälle bei totalem AV-Block infolge Coronarsklerose
6,6	46	7	8	15	24 (- 26	" " "
7,1	41	5,5	8,0	15,0	30,0	dekomp. komb. Mitravitiu Re-Li-Insuff., Bronchopneumonie
7,7	40	4,5	8	13	34,5	" "
-	-	-	-	-	-	eitr. Bronchitis, Coronarinsuff. b. allg. Gefäßsklerose
7,4	60	4,5	6,5	10	19,0	Zustand nach op. Vorhofsept.- und Ventrikel- sept.-defekt
6,7	53	6	10	12	19	Hinterwandinfarkt (24.10.); Lungenemphysem komb. Mitravitiu
7,0	63	6,5	7,5	11,5	21,5	Mitralstenose
-	-	-	-	-	-	allg. Gefäßsklerose, Angina pectoris
7,1	58	4,5	8,0	12,0	17,5	Zustand nach Herzinfarkt im Aug. 1964 stenocard. Beschwerden.
7,3	53,5	5,5	11,5	11,5	16	Herzinfarkt (3.11.64) allg. Arterios- klerose
7,6	50	6	8	11	25 (+ 5	komb. Mitravitiu, Lungenmykose (Sputum-Kultur)
7,0	38	8	17	12	24	Pleuro-Pericarditis
8,8	-	-	-	-	-	Pleura-Empyem (Punktat)
8,4	50	6	10	12	22	akutes Asthma bronchiale, Altersemphysem, Hypertonus
6,2	53	4	10	15	18	pleuro-pulmonaler Prozeß (Rb) Pericarditis
6,9	53	5	9	14	19	Pickwick-Syndrom
6,9	46	6	9,5	11,5	27	cor pulmonale bei Lungenemphysem
7,2	45	-	-	-	-	dek. cor pulmonale bei Lungenemphysem
6,3	-	-	-	-	-	dek. cor pulmonale, Hypertonie pr. Pulmonalsklerose Asthma bronchiale, Emphysebronchitis

Nr.	Datum der Blutentn.	Name	Lebensalter	Laktat (mg %)	Pyruvat (mg %)	pH	PCO ₂ (mm Hg)	B.E. (mäq/l)	mittl. R.R. (mm Hg)	Erythrocyten (Mill/mm ³)	Hb (g %)	BSG
31	10. 9.64	Gretl	Wo 66	7,58	0,83	7,38	22,0	- 10,8	82,5	3,2 (- 4	9,7 (- 4	13/22
32	11. 9.64	"	" 66	6,23	0,97	7,49	41,0	+ 7,0	95,0	3,2 (- 5	9,7 (- 5	38/58
33	14. 9.64	"	" 66	11,63	0,89	7,37	36,5	- 3,5	70,0	2,7 (- 2	10,6 (- 2	-
34	20.10.64	Anni	Tre 33	5,05	0,50	7,39	36,0	- 2,4	107,5	4,6 (+ 7	14,4 (+ 7	3/6 (- 9
35	29. 10.64	Willi	Wi 72	6,00	0,62	7,24	24,5	- 15,5	122,5	2,0 (- 4	6,9 (- 4	20/48 (- 1
36	2. 11.64	"	" 72	8,75	0,96	7,22	27,0	- 15,2	115,0	1,9 (+ 9	7,2 (+ 9	34/74
37	5. 11.64	"	" 72	4,52	0,72	7,22	26,5	- 15,5	122,5	1,9 (+ 6	7,2 (+ 6	30/85
38	24. 11.64	"	" 72	16,04	0,78	7,29	37,5	- 8,0	102,0	-	-	-
39	4. 11.64	Margare.	Ick 32	4,94	0,54	7,41	30,7	- 6,0	142,5	2,4 (- 2	6,7 (- 2	-
40	1. 12.64	Heinrich	Ko 42	12,40	0,91	7,33	30,0	- 9,0	180,0	3,8 (+ 1	12,6 (+ 1	-

NIERENKRANKE

Kreati- nin (mg %)	Harn- stoff (mg %)	Urinbefund	Serumeiweiß					Elektrolyte i. Serum (mg/l)			Diagnose	
			Gesamt- Eiweiß (g %)	Albu- min (rel%)	Globulin (rel %)			Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻		
					1	2						
3,3	272	1-5 Leukos, E.opal; gr.Zyl.	6,9	61,0	6,0	8,0	7,0	18,0	143	2,2	104	chron. Pyelonephritis, Urämie bei doppels. Nephrosklerose
3,0	234	Enterokokken	-	-	-	-	-	-	144	2,2	96	chron. Pyelonephritis, Urämie bei doppels. Nephrosklerose
4,8	246	-	6,0	-	-	-	-	-	152	4,7	110	chron. Pyelonephritis, Urämie bei doppels. Nephrosklerose
0,5	32,0	E.opal, Kultur; Coli Enterokokken; Ep.	7,8	56,5	5,0	5,5	11,0	22,0	-	-	-	Harnwegsinfekt Urämie bei Verdacht auf Prosta- tahypertrophie allg. Gefäßskle- rose, Re-Li-Insuff.
10,0	276	E: 1,5 o/oo Esb. massiv. Leukos gr. Zyl.	6,1	44,0	6,0	9,0	11,0	30,0(-)	143	5,6	124	wie vor
10,9	290	Enterokokken, Staph. aureus	-	-	-	-	-	-	137	5,5	114	wie vor
10,3	252	-	-	-	-	-	-	-	140	5,8	105	wie vor
11,2	414	E: 1,75 o/oo Esb. (-)	-	-	-	-	-	-	140	4,8	101	wie vor
-	-	-	-	-	-	-	-	-				akutes nephrot. Syndrom bei L.E.
-	-	-	-	-	-	-	-	-				Urämie, Hypertonus

Nr.	Datum der Blutentn.	N a m e	Lebens- alter	Laktat (mg %)	Pyruvat (mg %)	pH	P _{CO} ₂ (mm Hg)	B.E. (mdq/l)	Blut- zucker (mg %)	Keton- körper im Urin	mittl. R.R. (mm Hg)	Erythro- cyten (Mill/mm ³)	Hb (g %)	T h e r a p i e	
1	29. 6.64	Robert	Wa	56	14,57	1,08	7,35	44,80	- 1,80	141	Ø	100,0	5,7 (+ 4	17,31 (+ 4	Monoguanid tägl. seit 23.6.64
2	3. 7.64	"	"	56	8,58	0,78	7,42	40,00	+ 1,20	145	Ø	107,5	5,7	17,31	Monoguanid tägl. bis 7.7.64 einschl.
3	29. 6.64	Adelheid	Ke	36	9,64	0,99	7,38	42,80	+ 0	262	Ø	82,5	3,6	12,44	Insulin
4	1. 7.64	"	"	36	6,58	0,53	7,43	39,50	+ 1,80	285 (+ 1	Spur	85,0	3,6 (- 2	12,40 (- 2	Insulin
5	9. 7.64	"	"	36	12,34	1,24	7,43	40,00	+ 2,00	227	Ø	90,0	4,3 (+ 1	13,34 (+ 1	seit 4.7.64 Insulin komb. mit Monoguanid
6	15. 7.64	"	"	36	8,45	0,68	7,39	41,00	- 0,20	210 (- 1	Ø	92,5	4,3 (- 5	13,34 (- 5	seit 4.7.64 Insulin komb. mit Monoguanid
7	3. 7.64	Karl	La	73	10,34	1,00	7,42	40,50	+ 1,20	218 (- 1	Spur	102,5	4,9	16,23	Insulin mit Monoguanid bis 7.7.1964 einschl.
8	7. 7.64	"	"	73	11,28	0,86	7,40	43,00	+ 1,20	304	+	95,0	4,9 (- 3	16,23 (- 3	Monoguanid; Insulin abgesetzt am 4.7.1964
9	10. 7.64	"	"	73	6,35	0,69	7,37	48,00	+ 2,00	242 (- 1	-	95,0	4,9 (+ 6	14,75 (+ 6	Invenol; Insulin
10	12. 8.64	Josephine	Kä	62	5,64	1,00	7,39	45,00	+ 1,50	223	-	127,5	-	-	Insulin, seit 4.8.64 dazu Monoguanid
11	17. 8.64	"	"	62	7,86	0,89	7,43	37,00	+ 0,10	285	-	127,5	4,8 (+ 21	14,90 (+ 21	Insulin, seit 4.8.64 dazu Monoguanid
12	8. 9.64	"	"	62	7,29	0,91	7,40	40,00	+ 0	261	Spur	120,0	4,8 (- 1	14,90 (- 1	Insulin, Guanid seit 20.8.64 abgesetzt
13	12. 8.64	Maria	Re	67	11,52	1,39	7,38	29,90	- 5,90	200	-	110,0	4,8 (+ 1	15,90 (+ 1	Insulin
14	2. 7.64	Gerhard	Ei	28	9,40	0,84	7,44	28,00	- 3,80	217	+	82,5	4,1 (- 9	13,16 (- 9	Insulin
15	17. 8.64	"	"	28	5,77	0,62	7,40	29,00	- 5,20	228	+	85,0	3,5 (- 3	11,50 (- 3	Insulin
16	8.9. 64	"	"	28	8,94	0,88	7,43	33,00	- 1,60	185	-	87,5	4,3	14,70	Insulin
17	28. 8.64	Frieda	Or	64	11,18	1,52	7,44	36,50	+ 1,10	334	Spur	110,0	5,71 (+ 2	16,77 (+ 2	Insulin
18	8. 9.64	Hermann	Gu	55	3,76	0,74	7,42	39,00	+ 0,90	210	-	102,5	4,7	14,60	seit 4.9. Insulin abgesetzt
19	5.11.64	Hermann	"	55	6,23	0,70	7,38	42,50	- 0,10	157	-	90,0	5,1 (- 3	15,50 (- 3	-
20	12.11.64	"	"	55	7,17	0,77	7,38	41,00	- 1,80	216 (+ 2	-	90,0	5,1 (- 9	15,50 (- 9	vom 5.-10.11. einschl. Monoguanid, am 11.11.64 Insulin
21	8. 9.64	Ludwig	Be	69	4,94	0,61	7,33	48,00	- 1,60	185 (- 1	Ø	130,0	3,7	12,60	Depot-Insulin
22	4.11.64	Elisabeth	We	48	9,46	0,89	7,39	32,50	- 4,80	185	-	105,0	5,0	14,40	Nadisan
23	6.11.64	Christine	Ab	63	8,64	0,67	7,40	35,50	- 2,00	137 (- 1	- (- 1	130,0	4,6 (- 15	15,78 (- 15	am 4.11. Insulin abgesetzt
24	13.11.64	"	"	63	8,52	0,70	7,39	40,00	- 0,60	150	-	125,0	4,5 (+ 5	13,50 (+ 5	vom 9.11.64 an Monoguanid täglich
25	19.11.64	"	"	63	13,28	0,89	7,37	38,50	- 2,90	190	-	120,0	4,5 (- 1	13,50 (- 1	bis 16.11.64 Monoguanid, seit 17.11.64 umgestellt auf Biguanid Tb-comb.
26	7.11.64	Heinz	Ku	36	8,28	0,67	7,37	40,10	- 2,10	248	-	137,5	3,8 (- 9	13,50 (- 9	Insulin
27	27.11.64	Rosa	Mo	52	7,05	0,41	7,41	40,00	+ 0,70	257	-	102,5	5,3 (- 1	17,30 (- 1	Insulin
28	4.12.64	Rudolf	Gre	55	12,98	1,29	7,44	36,50	+ 1,10	192 (- 1	- (- 1	167,5	5,7 (- 1	18,00 (- 1	-
29	3.12.64	Katharina	Fu	67	37,48	2,28	7,29	29,50	- 11,20	500	+	105,0	4,52	16,00	-
30	5.12.64	"	"	67	10,93	0,93	7,45	28,70	- 2,50	380	++	115,0	4,52 (- 2	16,00 (- 2	Insulin

Nr.	Datum der Blutentn.	N a m e	Lebens- alter	Laktat (mg %)	Pyruvat (mg %)	P _H	P _{CO} ₂ (mm Hg)	B.E. (mEq/l)	mittl. R.R. (mm Hg)	Erythro- cyten (Mill/mm ³)	Hb (g %)	BSG (mm)	D i a g n o s e	Bemerkungen	
101	29. 7.64	Alfred	Ma	36	6,17	0,70	7,36	42,0	- 1,9	95,0	2,1	14,98	8/19	Zustand nach Magenresektion, Dumping-Syndrom	
102	4. 9.64	Wilhelm	Ga	38	8,81	0,73	7,38	52,0	+ 3,2	100,0	-	-	-	Fettsucht	
103	13.11.64	"	"	38	7,64	0,61	7,34	46,5	- 1,1	105,0	-	-	-		
104	28.10.64	Sophie	Schw	53	15,98	1,10	7,43	37,5	+ 1,3	105,0	4,3 (+ 2)	14,2 (+ 2)	39/52 (-1)	Essig-Essenz-Intoxikation	
105	10. 9.64	"	"	53	6,82	0,86	7,42	34,5	- 1,0	95,0	3,9	15,7	35/48 (-13)	Essig-Essenz-Intoxikation	
106	14. 9.64	Gottfried	Thu	41	6,52	0,81	7,49	28,5	+ 0	120,0	5,6	17,9	61/101	spin. progressive Muskel- trophie	
107	2.11.64	Kurt	Be	48	13,34	0,93	7,47	25,5	- 2,0	82,5	4,8 (-2)	15,3 (-2)		Paratyphus	
108	23.11.64	Hilda	Rei	63	13,51	1,03	7,46	35,0	+ 1,5	77,5	5,6	20,0	20/33	metastas. Tumor, ev.v. Pan- creas o. Duodenum ausgeh.	
109	27.11.64	"	"	63	41 95	2,17	7,43	24,5	- 11,0	32,5	-	-	-	" " "	
110	23.11.64	Johannes	Mä	52	13,34	1,24	7,44	36,0	- 0,5	82,5	5,1 (-1)	16,8 (-1)	7/8	Allg. cerebr. Durchblutungsstö- rung, EEG: linkshirniger Prozeß	
111	24.11.64	Maria Pi		68	12,63	1,11	7,43	34,0	- 1,1	115,0	4,2 (-1)	13,0 (-1)	2/3	chron. Lymphadenose eitr. Emphysebronchitis	BB: Stab 1 - Segm 16 (-1) Lymph: 8,3
112	30.10.64	Johannes	Mü	61	14,69	1,07	7,42	34,0	- 1,2	110,0	4,3 (-29)	10,5 (-29)		Pleura-Ca, diab. mell	BZ: 108 mg % Keton.
113	20.11.64	Paul	Sche	48	21,15	1,60	7,42	38,0	+ 0,1	77,5	3,7 (-7)	11,2 (-7)	94/108	Zustand nach op. Hypernephrom rechtsseit. Pleuraerguß	Störung der Leberfunktion
114	24. 7.64	Anneliese	Ma	22	17,50	1,65	7,39	32,0	- 4,6	112,5	4,1	11,7	20/42	Verdacht auf ileitis termina- les, hämorrh. Diathese	occultes Blut im Stuhl
115	29. 7.64	"	"	22	13,40	1,00	7,43	25,0	- 5,9	107,5	5,36	16,59(-1)	-	" "	

EXZESSLAKTAT

Nr.	Datum der Blutentn.	N a m e	Lebens- alter	Diagnose	Exzeß- laktat (mg %)	pH	P _{CO} ₂ (mm Hg)	B.E. (mäq/l)	mittl. R.R. (mm Hg)	Erythro- cyten (Mill/mm ³)	Hb (g %)	überlebt gestorben	(o) (+) am:	
112	30.10.64	Johannes	MU	61	Pleura-Ca., diab.mell.	4,46	7,42	34,0	- 1,2	110,0	4,3 (- 29)	10,5 (- 29)	+	11.11.64
113	20.11.64	Paul	Sche	48	Zustand nach op. Hypernephrom; rechtsseit. Pleuraerguß	5,78	7,42	38,0	+ 0,1	77,5	3,7 (- 7)	11,2 (- 7)	+	27.11.64
108	23.11.64	Hilda	Rei	63	metastas. Tumor, v. Pankreas oder Duodenum ausgehend	3,69	7,46	35,0	+ 1,5	77,5	5,6	20,0	+	28.11.64
109	27.11.64	"	"	63	" " "	21,17	7,43	24,5	- 11,0	32,5	-	-	+	28.11.64
111	24.11.64	Margarethe	Pi	68	chron. Lymphadenose, eitr. Emphysebronch.	1,98	7,43	34,0	- 1,1	115,0	4,2 (- 1)	13,0 (- 1)	+	28.11.64
114	24. 7.64	Anneliese	Ma	22	Verdacht auf ileitis terminales, haemorrh. Diathese	1,62	7,39	32,0	- 4,6	112,5	4,1	11,7	o	
115	29. 7.64	"	"	22	" " "	3,83	7,43	25,0	- 5,9	107,5	5,36	16,59	o	
104	28.10.64	Sophie	Scho	53	Essig-Essenz-In toxikation	5,41	7,43	37,5	+ 1,3	105,0	4,3 (+ 2)	14,2 (+ 2)	o	
107	2.11.64	Kurt	Be	48	Paratyphus	4,42	7,47	25,5	- 2,0	82,5	4,8 (- 2)	15,3 (- 2)	o	
110	23.11.64	Johannes	Ma	52	allg. cerebrale Durchblutungsstörung EEG: Linkshirniger Prozeß	1,47	7,44	36,0	- 0,5	82,5	5,1 (- 1)	16,8 (- 1)	■	
29	3.12.64	Katharina	Fu	67	diab. mell., Lungeninfiltration li.	15,59	7,29	29,5	- 11,2	105,0	4,52	16,0	+	13.12.64
30	5.12.64	"	"	67	" "	2,01	7,45	28,7	- 2,5	115,0	4,52 (- 2)	16,0 (- 2)	+	13.12.64
7	3. 7.64	Karl	La	73	diab. mell., Herzinsuff. allg. AS	0,76	7,42	40,5	+ 1,2	102,5	4,9	16,23	o	
8	7. 7.64	"	"	73	" "	3,04	7,40	43,0	+ 1,2	95,0	4,9 (- 3)	16,23 (- 3)	o	
5	9. 7.64	Adelheid	Ke	36	diab. mell.	0,47	7,43	40,0	+ 2,0	90,0	4,3 (+ 1)	13,34 (+ 1)	o	
1	29. 6.64	Robert	Wa	56	diab. mell.	4,68	7,35	44,8	- 1,8	100,0	5,7 (+ 4)	17,31 (+ 4)	o	
26	7.11.64	Heinz	Ku	36	diab. mell., Kimmelstiel-Wilson	1,85	7,37	40,1	- 2,1	137,5	3,8 (- 9)	13,50 (- 9)	o	
22	4.11.64	Elisabeth	We	48	diab. mell., Adipositas	0,93	7,39	32,5	- 4,8	105,0	5,0	14,40	o	
28	4.12.64	Rudolf	Gre	55	diab. mell.	0,61	7,44	36,5	+ 1,1	167,5	5,7 (- 1)	18,00 (- 1)	o	
25	19.11.64	Christine	Ab	63	diab. mell.	4,71	7,37	38,5	- 2,9	120,0	4,5 (- 1)	13,50 (- 1)	o	
43	28. 7.64	Elisabeth	Ku	64	dekomp. komb. Mitralvitium	2,10	7,45	32,5	- 0,9	92,5	3,57(- 1)	13,34 (- 1)	o	
44	2. 9.64	"	"	64	" "	0,48	7,46	39,0	+ 3,8	95,0	3,1 (- 4)	12,9 (- 4)	o	
46	30.10.64	Irmgard	We	22	Zustand nach op. Vorhofsept.- und Ventrikel- sept. defekter Zeichen der Herzinsuff. nicht vorhanden	0,73	7,40	39,0	- 0,4	85,0	5,3	16,1	o	
47	7.11.64	Paul	Klo	61	Hinterwandinfarkt, Lungenemphysem	3,30	7,38	42,2	- 0,2	80,0	4,0	15,2	o	
56	30.10.64	Anna	Schre	57	Akutes Asthma bronchiale; Altersemphysem, Hypertonus	5,20	7,45	31,7	- 1,0	140,0	4,7	15,3	o	
50	14.12.64	Georg	Be	67	allg. Gefäßsklerose, Angina pectoris	5,82	7,38	34,5	- 4,2	120,0	6,0	14,8	o	
47	4.12.64	Paul	Klo	61	Hinterwandinfarkt, Lungenemphysem	1,88	7,49	44,0	- 2,0	80,0	4,0	15,2	o	

Forts. s. nächste Seite

EXZESSLAKTAT

Nr.	Datum der Blutentn.	Name	Lebens- alter	Diagnose	Exzeß- laktat (mg %)	pH	PCO ₂ (mm Hg)	B.E. (mEq/l)	mittl. R.R. (mm Hg)	Erythro- cyten (Mill/mm ³)	Hb (g %)	Überlebt gestorben	(o) (+)	am:	
60	2. 7.64	Johannes	Krä	62	dek. cor. pulmonale bei Lungenemphysem	4,32	7,35	62,2	+ 6,0	117,5	5,8 (- 2)	19,8 (- 2)	o		
62	10. 9.64	Willi	Ste	57	Asthma bronchiale, Emphysebronchitis	7,03	7,44	40,5	- 2,8	125,0	4,7	16,6	o		
51	29.10.64	Wilhelm	Schu	53	stenocard. Beschwerden, Zust.n.Herzinfarkt	7,37	7,42	30,0	- 4,0	120,0	4,6 (- 1)	16,9 (- 1)	o		
53	12.11.64	Edmund	Pfe	21	komb. Mitralkvitium, Lungenmykose	4,42	7,43	39,5	+ 1,8	77,5	5,3 (- 9)	16,2 (- 9)	o		
55	20.11.64	Paul	Bu	50	Pleura-Empyem	0,27	7,44	33,5	- 0,4	105,0	4,3	117,	o		
41	30. 6.64	Karl	Stra	72	Adams-Stokes'sche Anfälle bei tot.AV-Block infolge Coronarsklerose	1,51	7,31	33,0	- 8,5	102,5	3,8	97,0 %	o		
70	12. 7.64	Heinz	Pä	28	CCl ₄ -Intoxikation	1,58	7,36	32,5	- 5,8	150,0	3,9 (- 1)	70,0 (- 1 %)	o		
71	13. 7.64	"	"	28	"	6,74	7,34	32,5	- 7,2	140,0	3,9 (- 2)	70,0 (- 2 %)	o		
72	14. 7.64	"	"	28	"	4,34	7,42	33,5	- 2,4	107,5	-	-	o		
73	17. 7.64	"	"	28	"	2,48	7,55	29,5	+ 1,0	120,0	2,4 (+ 2)	8,1 (+ 2)	o		
76	22. 7.64	Jakob	Mü	60	Fettleber	0,11	7,42	41,0	+ 1,8	100,0	4,4	13,52	o		
96	7.11.64	Irmgard	Pu	41	L.E.visceralis, Lebercirrhose	5,50	7,43	28,0	- 3,8	100,0	3,9 (- 11)	14,7 (- 11)	o		
94	23.11.64	Heinrich	Be	71	Cholangitis bei Choledochusverschluß	4,21	7,44	32,5	- 0,5	90,0	3,0 (- 4)	10,8 (- 4)	o		
98	11. 1.65	Karl	Ni	47	Hepatitis ep. mit cholestast. Einschlag	4,40	7,39	36,0	- 2,8	87,5	4,4 (- 14)	13,9 (- 14)	o		
85	29. 7.64	Ayse	Ov	32	Leberfibrose, Cholecystitis	0,29	7,44	38,5	+ 2,2	100,0	4,7 (- 18)	14,24(- 18)	o		
78	7. 8.64	Paul	Mi	50	Lebercirrhose	1,51	7,48	29,0	- 0,8	117,5	2,8 (- 1)	13,16 (- 1)	o		
87	31. 8.64	Konrad	Schö	35	Lebercirrhose	4,96	7,43	38,0	+ 1,0	105,0	2,4 (+ 3)	12,2 (+ 3)	+	12. 9.64	
88	3. 9.64	"	"	35	"	2,27	7,40	30,7	- 4,5	97,5	2,4	12,2	+	12. 9.64	
90	7. 9.64	"	"	35	"	3,77	7,41	29,7	- 4,6	110,0	2,3 (+ 3)	11,7 (+ 3)	+	12. 9.64	
89	4. 9.64	"	"	35	"	1,46	7,42	32,5	- 2,2	100,0	-	-	+	12. 9.64	
91	10. 9.64	"	"	35	"	1,18	7,40	29,0	- 5,9	110,0	2,3	11,7	+	12. 9.64	
92	10.9.64	"	"	35	"	7,12	7,40	29,0	- 5,9	107,5	-	-	+	12. 9.64	
93	12. 9.64	"	"	35	"	48,24	7,24	27,5	- 13,5	n.meßbar	-	-	+	12. 9.64	
95	4.12.64	Dorothea	Au	58	Choledochlithiasis mit funkt. Nierenvers.	3,01	7,32	41,0	- 5,0	175,0	3,7 (- 6)	17,6 (- 6)	+	14.12.64	
97	11. 1.64	Rudolf	Leh	63	Gallengangsverschl. (maligne) Metastasenleber.	3,13	7,35	30,0	- 4,0	105,0	3,1	9,4	+	24. 1.64	
99	28. 7.64	Otto	Ju	60	Leber-Ca; Verschlußikterus	5,61	7,43	40,0	+ 1,5	92,5	4,4 (- 1)	15,69 (- 1)	+	24. 8.64	
63	3. 7.64	Josef	Le	59	ausgeprägter Verschlußikterus unkl. Ursache	7,27	7,37	29,5	- 7,5	100,0	4,1	11,18	+	8. 7.64	
64	6.7. 9.00	"	"	59	"	6,91	7,39	27,5	- 7,9	85,0	4,1 (- 5)	11,18 (- 5)	+	8. 7.64	
65	" 15.30	"	"	59	"	5,24	7,40	32,7	- 3,8	85,0	-	-	+	8. 7.64	
66	7.7. 6.00	"	"	59	"	15,33	7,35	28,5	- 8,8	60,0	-	-	+	8. 7.64	
67	" 11.30	"	"	59	"	12,40	7,35	26,0	- 10,2	72,5	-	-	+	8. 7.64	
68	8.7. 64	"	"	59	"	63,15	7,25	24,5	- 15,4	55,0	3,87	7,8	+	8. 7.64	

A n h a n g I I I
=====

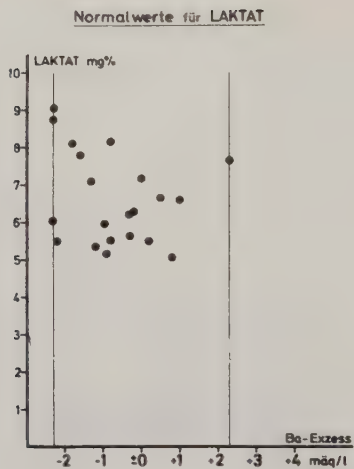


Abbildung 1

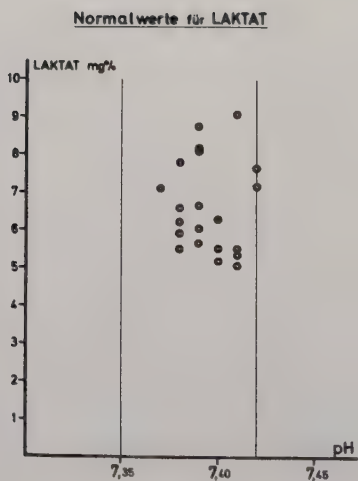


Abbildung 2

Normalwerte für LAKTAT

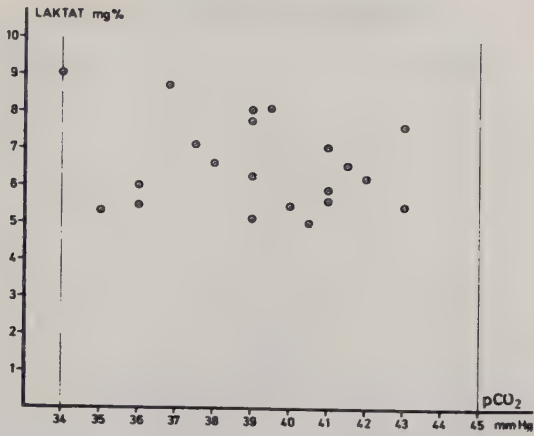
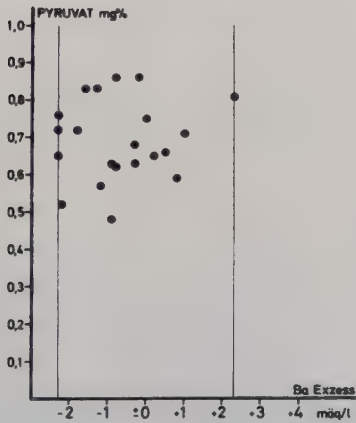


Abbildung 3

Normalwerte für PYRUVAT



Normalwerte für PYRUVAT

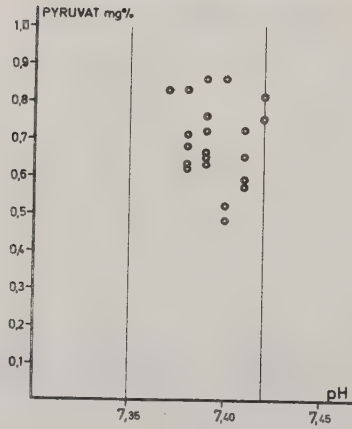


Abbildung 5

Normalwerte für PYRUVAT

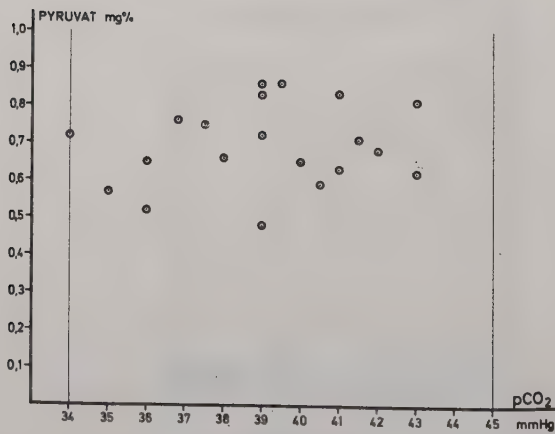


Abbildung 6

Beziehung zwischen LAKTAT und pH

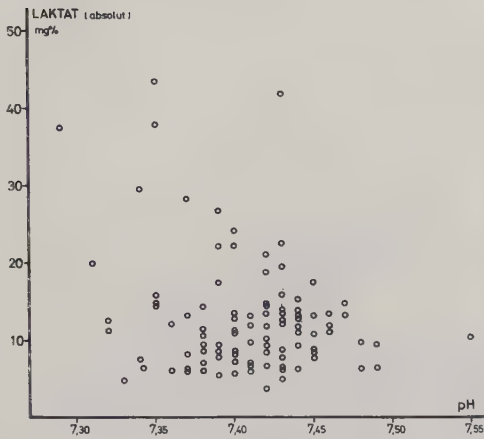


Abbildung 7

Beziehung zwischen PYRUVAT und pH

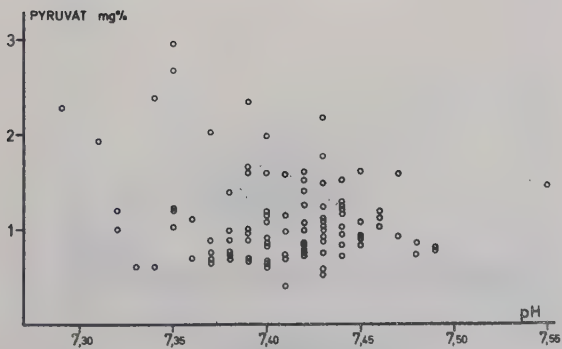


Abbildung 8

Beziehung zwischen LAKTAT und BASENexzess

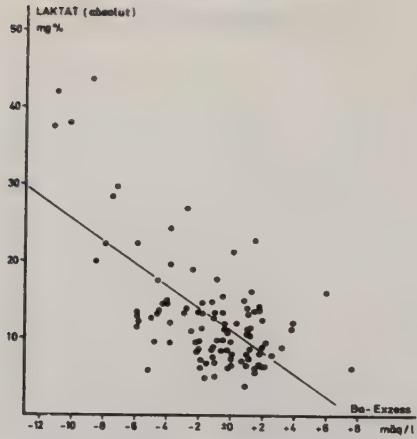


Abbildung 9

Beziehung zwischen PYRUVAT und BASENexzess

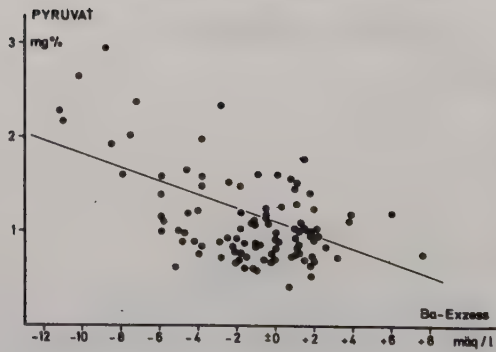


Abbildung 10

Beziehung zwischen LAKTAT und $p\text{CO}_2$

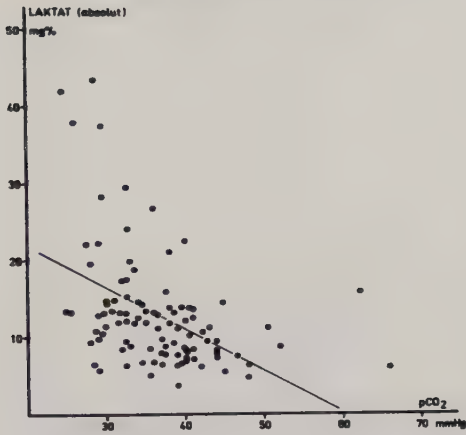


Abbildung 11

Beziehung zwischen PYRUVAT und $p\text{CO}_2$

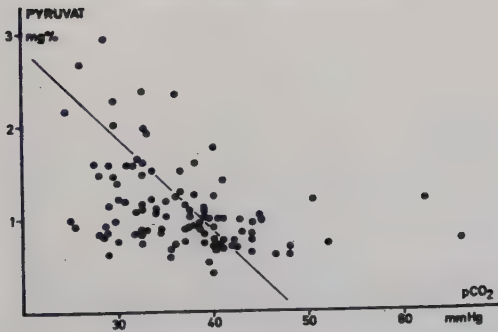


Abbildung 12

Beziehung zwischen LAKTAT und BASENexzess

bei akuten u. chronischen LEBERkrankheiten

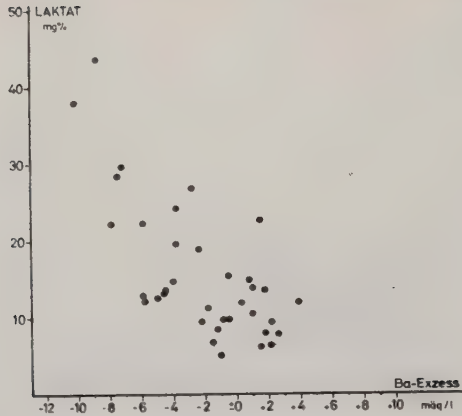


Abbildung 13

Beziehung zwischen LAKTAT und pH

bei akuten und chronischen LEBERkrankheiten

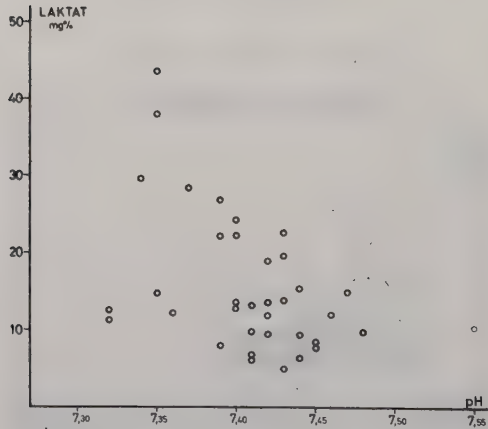


Abbildung 14

Beziehung zwischen LAKTAT und pCO_2
bei akuten und chronischen LEBERkrankheiten

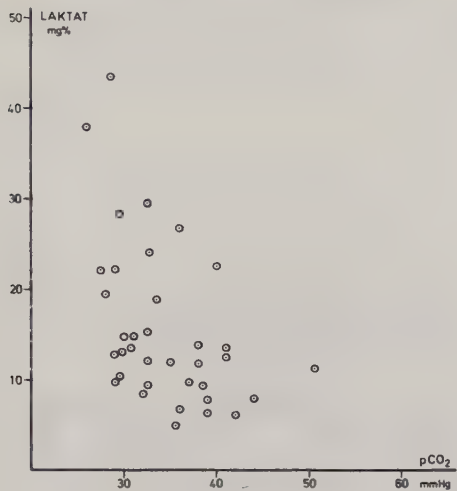


Abbildung 15

Beziehung zwischen PYRUVAT und BASENexzess
bei akuten und chronischen LEBERkrankheiten

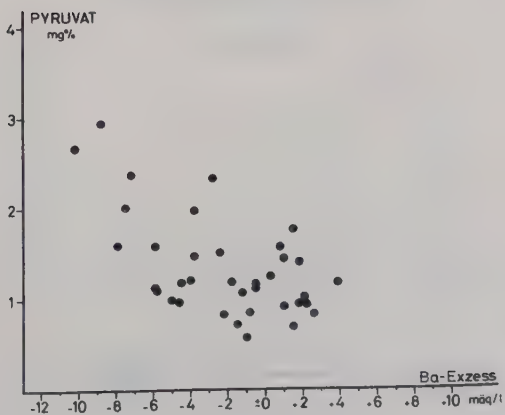


Abbildung 16

Beziehung zwischen PYRUVAT und pH
bei akuten und chronischen LEBERkrankheiten

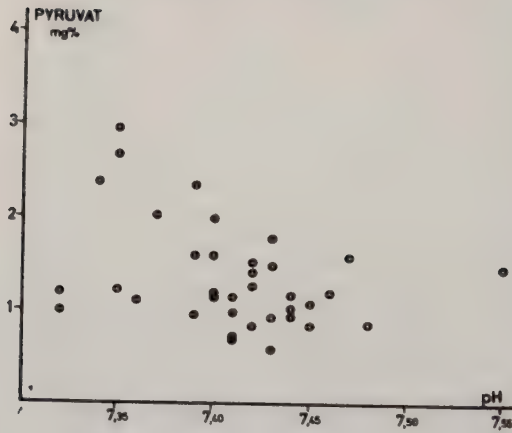


Abbildung 17

Beziehung zwischen PYRUVAT und pCO_2

bei akuten u. chron.
Leberkrankheiten

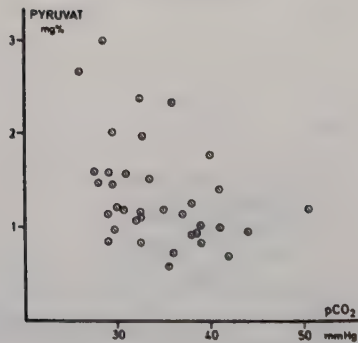


Abbildung 18

Beziehung zwischen LAKTAT und BASENexzess

bei HERZ- und LUNGENkrankheiten

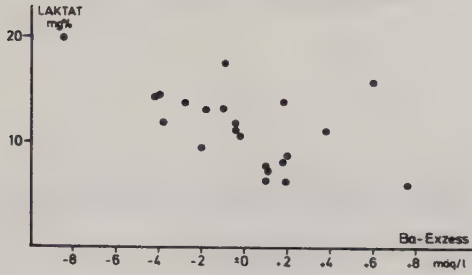


Abbildung 19

Beziehung zwischen LAKTAT und pH

bei Herz u.-Lungenkrankheiten

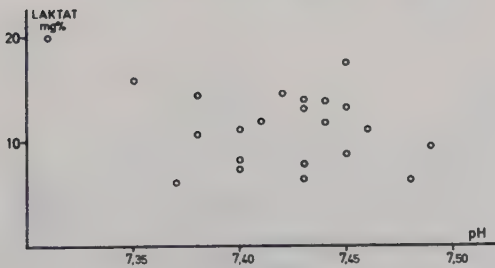


Abbildung 20

Beziehung zwischen LAKTAT und pCO_2
bei HERZ- und LUNGENkrankungen

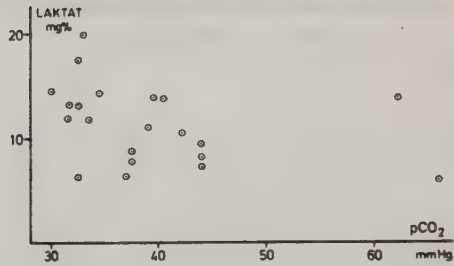


Abbildung 21

Beziehung zwischen PYRUVAT und BASENexzess
bei HERZ- und LUNGENkrankheiten

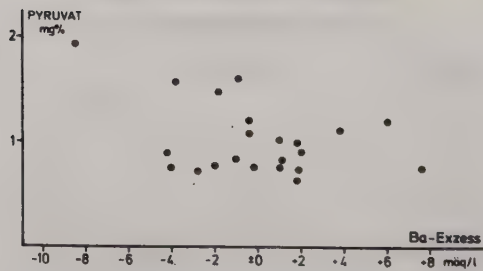


Abbildung 22

Beziehung zwischen PYRUVAT und pH

bei
Herz u. Lungenkrankheit

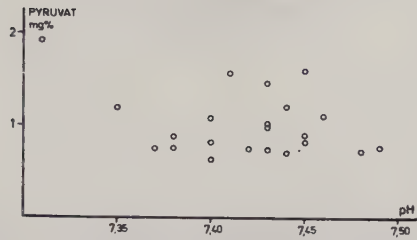


Abbildung 23

Beziehung zwischen PYRUVAT und pCO₂

bei HERZ- und LUNGENkrankheiten

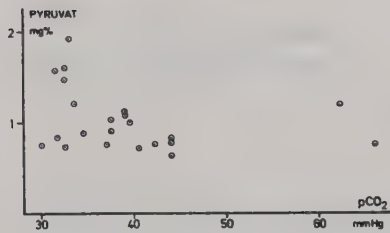


Abbildung 24

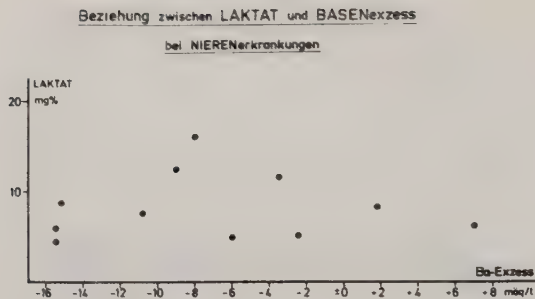


Abbildung 25

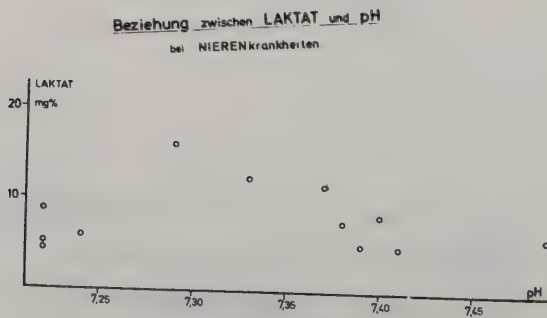


Abbildung 26

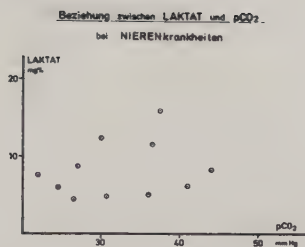


Abbildung 27

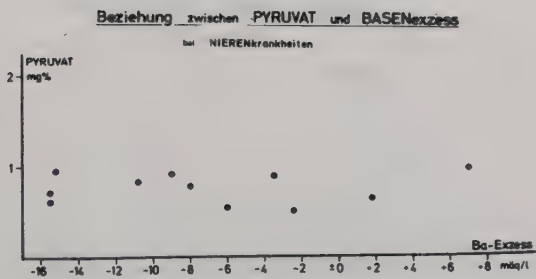


Abbildung 28

Beziehung zwischen PYRUVAT und pH
bei NIERENkrankungen

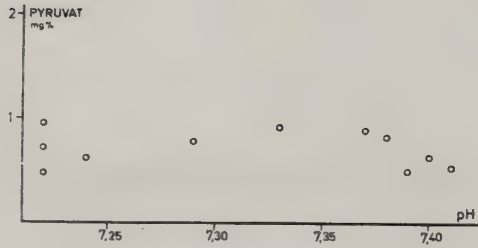


Abbildung 29

Beziehung zwischen PYRUVAT und pCO₂
bei NIERENkrankheiten

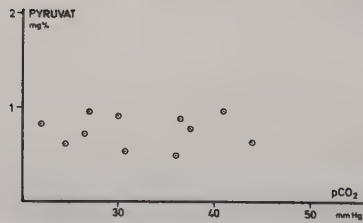


Abbildung 30

Beziehung zwischen LAKTAT und BASENexzess

bei DIABETIKERN

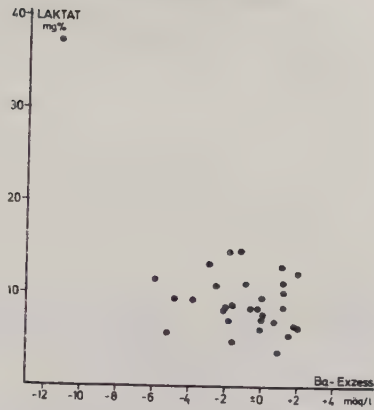


Abbildung 31

Beziehung zwischen LAKTAT und pH

bei Diabetikern

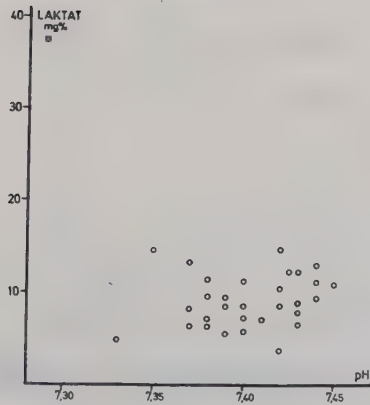


Abbildung 32

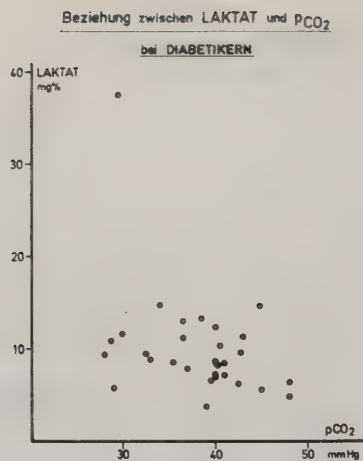


Abbildung 33

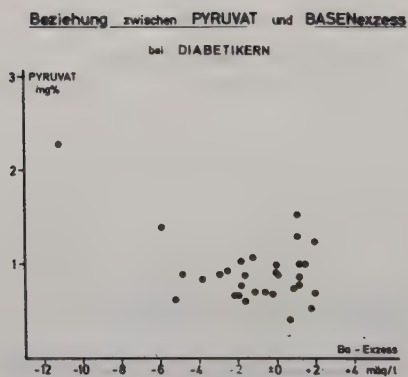


Abbildung 34

Beziehung zwischen PYRUVAT und pH

bei DIABETIKERN

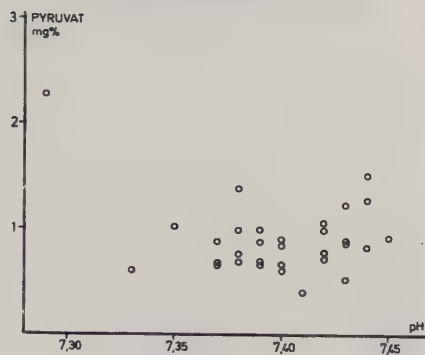


Abbildung 35

Beziehung zwischen PYRUVAT und pCO₂

bei DIABETIKERN

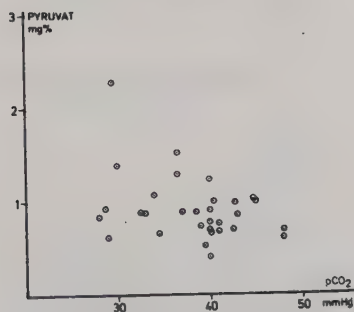


Abbildung 36

Beziehung zwischen LAKTAT und BASENexzess

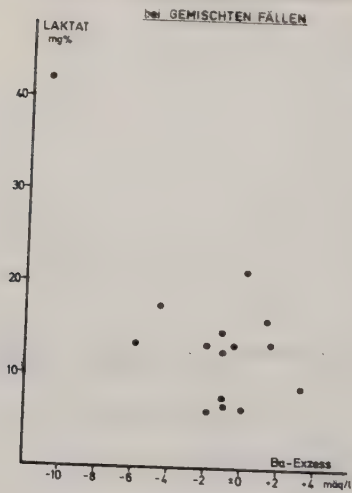


Abbildung 37

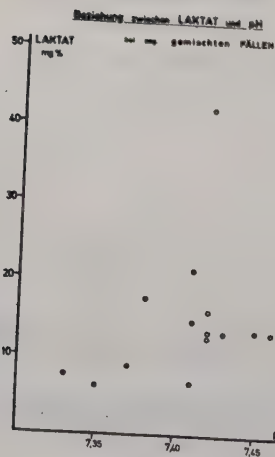


Abbildung 38

Beziehung zwischen LAKTAT und pCO_2
bei sog. gemischten FÄLLEN

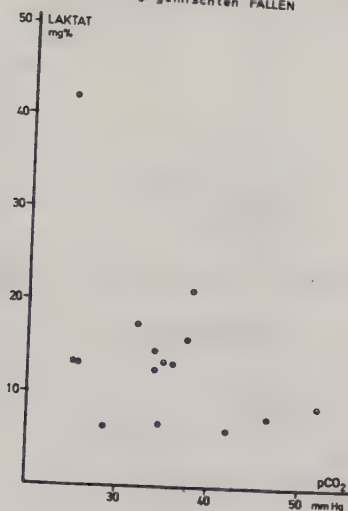


Abbildung 39

Beziehung zwischen PYRUVAT und BASENEXZESS

bei sog. gemischten FÄLLEN

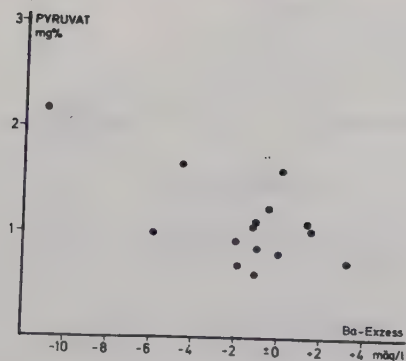


Abbildung 40

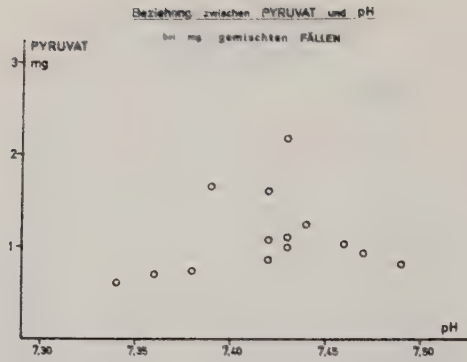


Abbildung 41

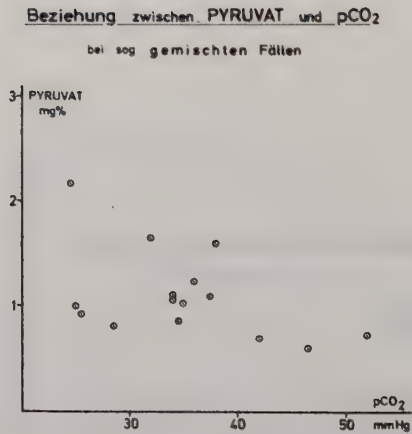


Abbildung 42

Beziehung zwischen mittlerem BLUTdruck und BASENEXZESS

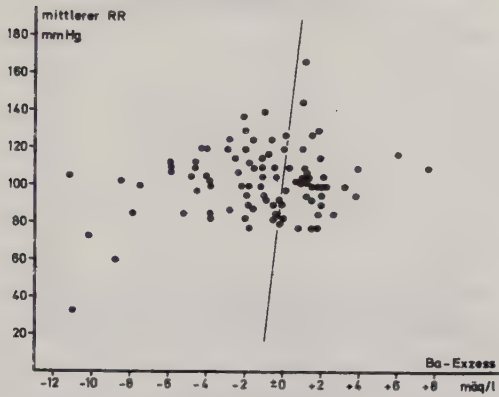


Abbildung 43

Beziehung zwischen mittlerem BLUTdruck und BASENEXZESS

bei LEBERkranken

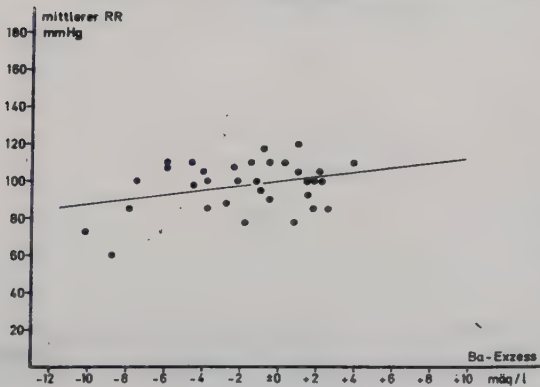


Abbildung 44

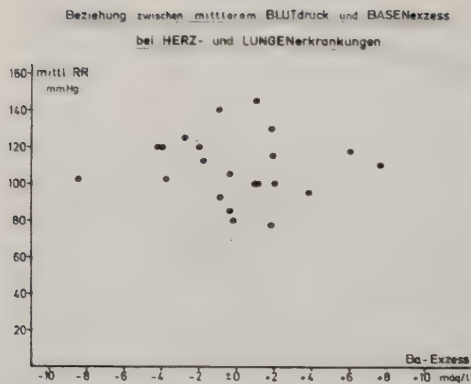


Abbildung 45

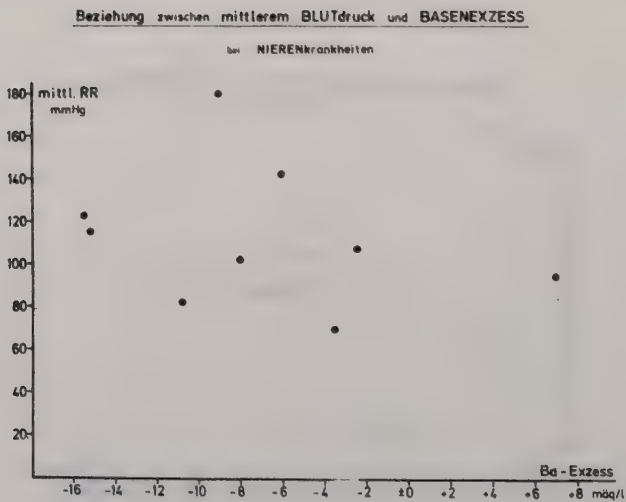


Abbildung 46

Beziehung zwischen mittlerem BLUTdruck und BASENEXZESS

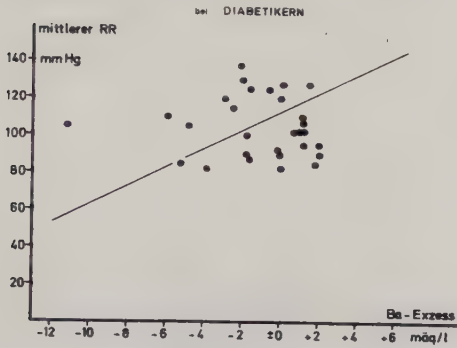


Abbildung 47

Beziehung zwischen mittlerem BLUTdruck und BASENEXZESS

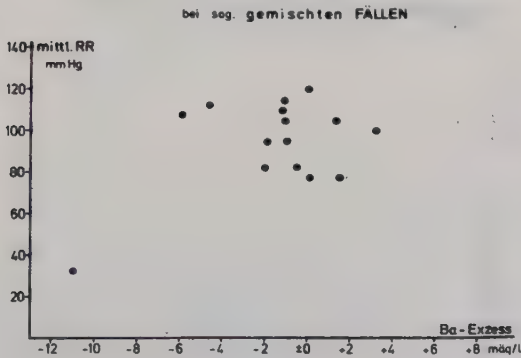


Abbildung 48

Beziehung zwischen EXZEßLAKTAT und BASENEXZEß

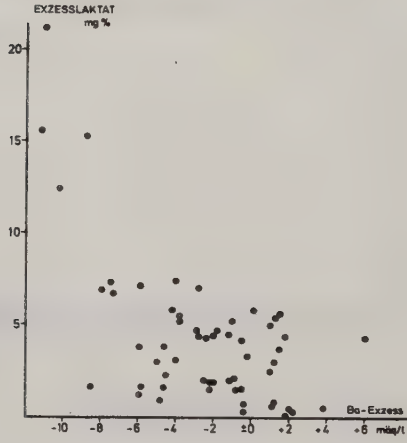


Abbildung 49

Beziehung zwischen EXZEßLAKTAT und pH

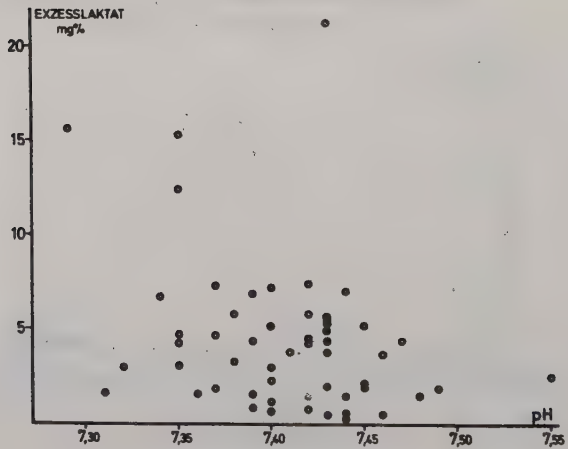


Abbildung 50

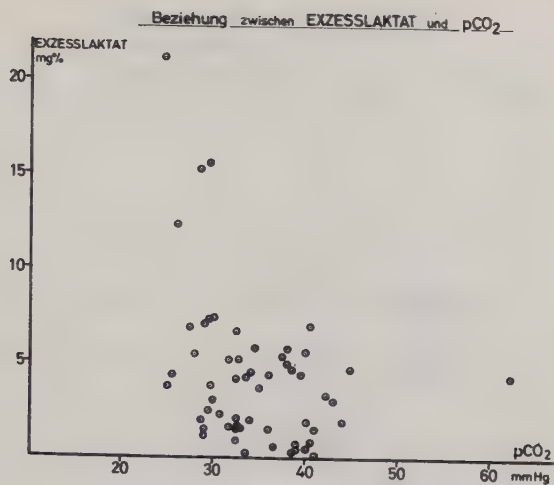


Abbildung 51

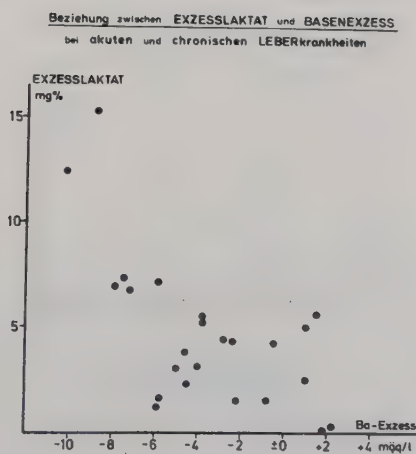


Abbildung 52

Beziehung zwischen EXZESSLAKTAT und pH
bei akuten u. chronischen LEBERkrankheiten

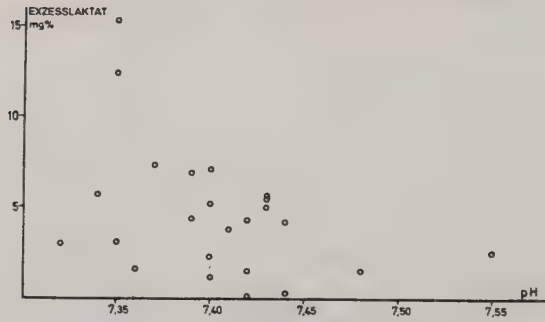


Abbildung 53

Beziehung zwischen EXZESSLAKTAT und pCO_2
bei LEBERkranken

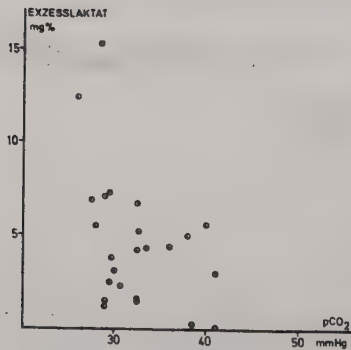


Abbildung 54

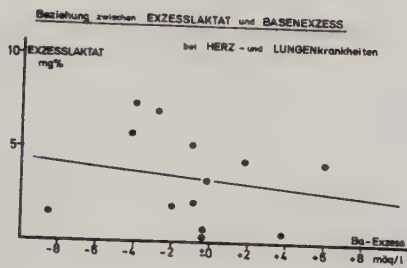


Abbildung 55

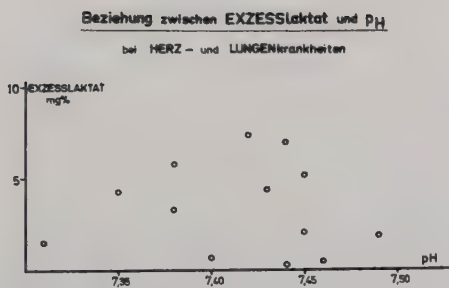


Abbildung 56

Beziehung zwischen EXZESSLaktat und pH

bei DIABETIKERN

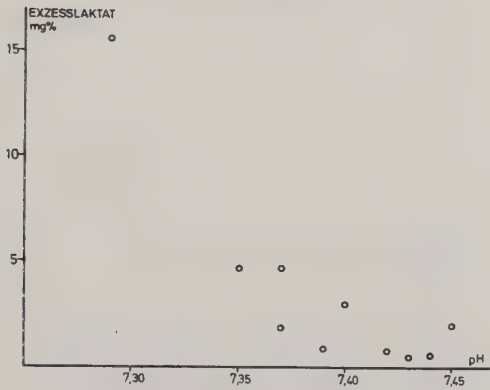


Abbildung 59

Beziehung zwischen EXZESSLAKTAT

und pCO_2
bei Diabetikern

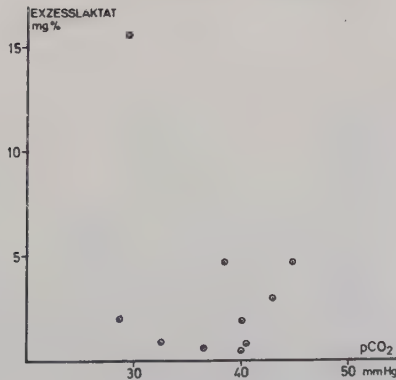


Abbildung 60

Beziehung zwischen EXZESSLAKTAT und
BASENexzess bei GEMISCHTEN FÄLLEN

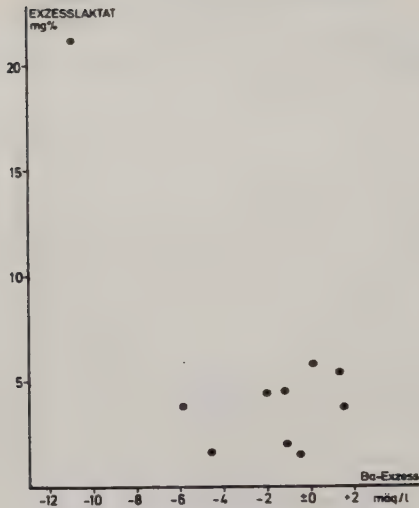


Abbildung 61

Beziehung zwischen EXZESSLaktat und pH
bei sog. gemischten FÄLLEN

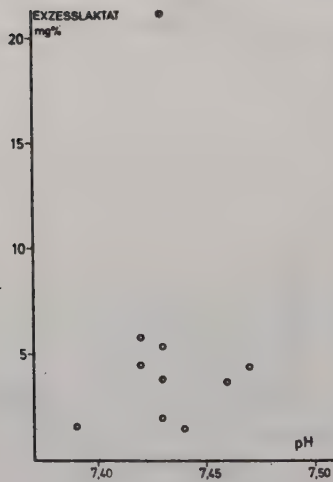


Abbildung 62

Beziehung zwischen EXZESSLAKTAT und PCO_2

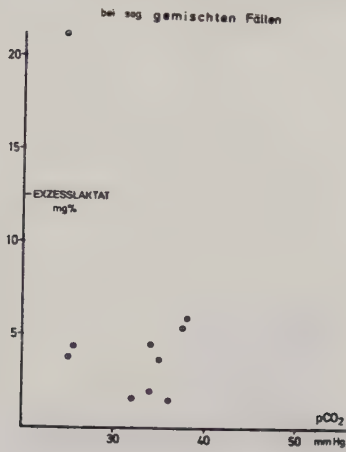


Abbildung 63

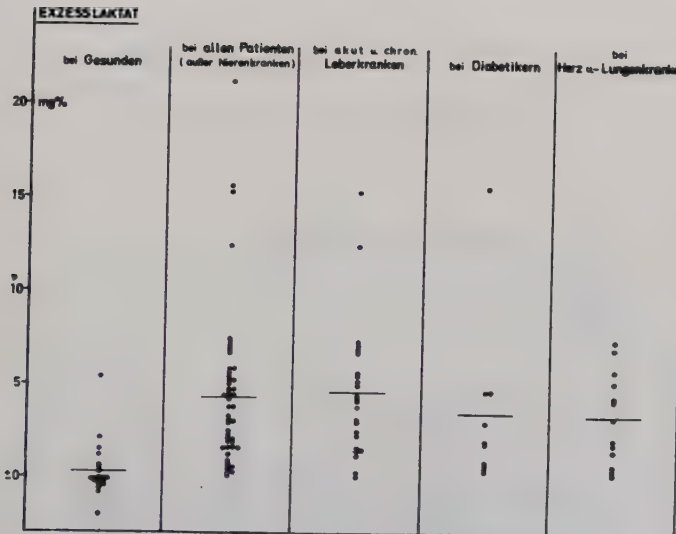


Abbildung 64

Beziehung zwischen EXZESSLAKTAT und mittlerem BLUTdruck

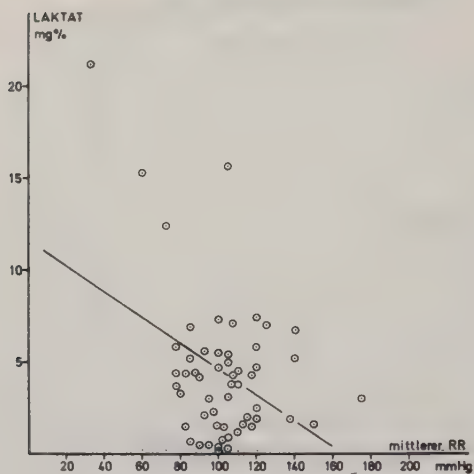


Abbildung 65

Beziehung zwischen Exzesslaktat und pO_2

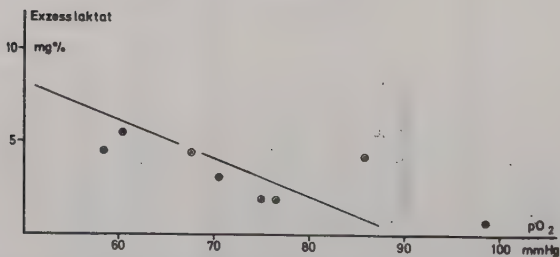


Abbildung 66

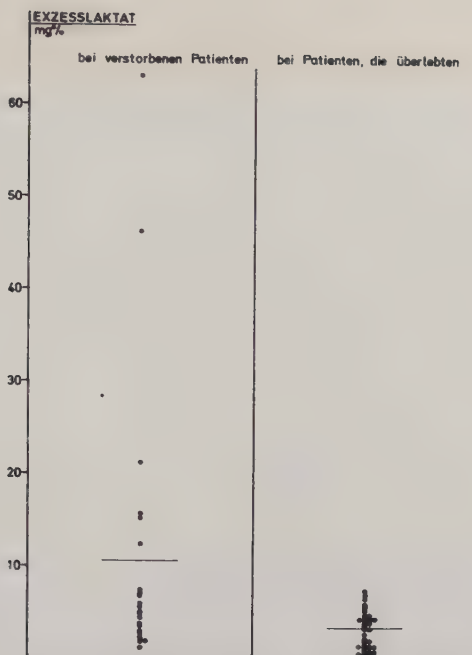


Abbildung 67

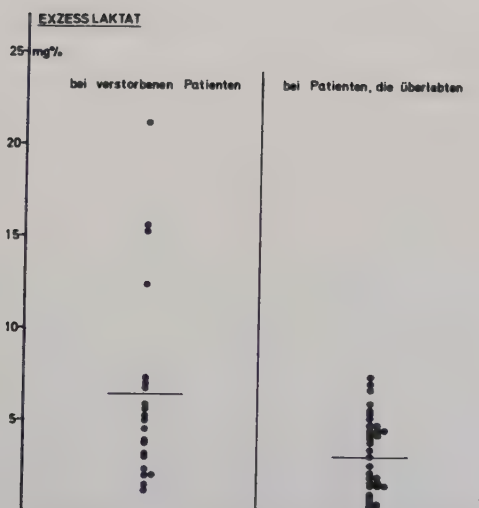


Abbildung 68

Anhang IV
=====

Anhang Nr. IV

Statistische Auswertung:

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach allgemein in der Statistik gebräuchlichen Methoden.

Die Standardabweichung s , die als Maß für die Messung der Abweichung der einzelnen Glieder (x_1') einer statistischen Reihe vom arithmetischen Mittelwert $\bar{x}$ gilt, leitet sich aus der Formel:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_1' - \bar{x})^2}{n}}$$

her.

Dabei bedeutet:

- n = Anzahl der Fälle
- x_1' = Einzelfall
- $\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert

Die Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$ wurde nach folgenden Formeln berechnet:

$$\sigma_w = \sigma \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{n_1 s_1^2 + n_2 s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sigma_w}$$

$$N = n_1 + n_2$$

$$k = 2$$

Nach Berechnung des t-Wertes und des Wertes $(N - k)$ = Gerade der Freiheit konnte der Wahrscheinlichkeitswert p tabellarisch ermittelt werden.

Die Korrelationsberechnung zwischen den Werten x und y einer statistischen Reihe erfolgte mit Hilfe der Bestimmung der Regressionsgeraden und des Korrelationskoeffizienten.

Die Regressionsgerade, die eine angenäherte Vorstellung vom Verlauf der Regressionslinien vermittelt, wenn diese näherungsweise durch Geraden beschrieben werden können, errechnet sich nach der Formel:

$$y = mx + c$$

$$m = \frac{\sum xy - \frac{(\sum x)(\sum y)}{N}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N}}$$

$$c = \frac{(\sum x)(\sum xy) - (\sum y)(\sum x^2)}{(\sum x)^2 - N(\sum x^2)}$$

Damit konnte die Regressionsgerade

$$y = mx + c$$

aufgestellt werden.

Der Grad der Korrelation zwischen den Größen x und y wird durch den sogenannten Korrelationskoeffizienten (r) bestimmt, der definiert ist als:

$$r = \frac{\frac{1}{N} \sum (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sigma_x \cdot \sigma_y}$$

und alle Werte zwischen (+ 1) und (- 1) annehmen kann.

σ_x und σ_y stellen hier wieder die Standardabweichung von den Mittelwerten $\bar{x}$ und $\bar{y}$ dar.

Für die Höhe des t-Wertes ergibt sich:

$$t = \frac{r \sqrt{N-2}}{\sqrt{1-r^2}},$$

wobei N die Anzahl der Fälle bedeutet ($n_1 + n_2$).

Über die Verlässlichkeit der gefundenen Werte der Korrelationskoeffizienten sagt wieder der p-Wert etwas Definitives aus, der nach Einsetzen der t- und $(N - k)$ -Werte in die Tabelle bestimmt werden konnte.

Literaturverzeichnis
=====

- 1) Alpert, N.R.:
"Lactate production and removal and the regulation of metabolism"
Ann. N.Y. Acad. Sci. 119, 3 (1965)
- 2) Altschuld, R.A., Krüger, F.A.:
"Inhibition of hepatic gluconeogenesis in guinea pig by phenformin"
Conference on "Diabetes mellitus and obesity"
The New York Academy of Sciences, 1967, p. 6.
- 3) Arky, A.R. and Freinkel, R.:
"Alcohol Hypoglycemia"
Arch. Int. Med. 114, 501 (1964)
- 4) Ballinger, W.F., Vollenweider, H., Pierrucci, L., Trempleton, J.:
"Anaerober Stoffwechsel und metabolische Azidose während cardiopulmonary bypass"
Ann. surg. 153, 499 (1961)
- 5) Ballinger, W.F., Vollenweider, H., Pierrucci, L., Trempleton, J.:
"Accumulation and removal of excess lactate in arterial blood during hypothermia and biventricular bypass"
Surgery 51, 738 (1962)
- 6) Baltzan, M.A., Andres, R., Carder, G., Zierler, K.L.:
"Heterogeneity of forearm metabolism with special reference to free fatty acids"
J. clin. invest. 41, 116 (1962)
- 7) Bernier, G.M., Miller, M., Springate, Ch. S.:
"Lactic acidosis and phenformin-hydrochloride"
Jama 184, 43 (1963)
- 8) Broder, G., Weil, M.H.:
"XL: an index of reversibility of shock in human patients"
Science 143, 1457 (1964)
- 9) Bücher, Th., Klingenberg, M.:
"Wege des Wasserstoffs in der lebendigen Organisation"
Angew. Chem. 70, 522 (1958)

- 10) Cain, S.M.:
"Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic and hypoxic hypoxia"
Amer. J. physiol. 209, Nr. 3, 604 (1965)
- 11) Cain, S.M., Dunn, J.E.:
"Transient arterial lactic acid changes in unanesthetized dogs at 21.000 feet"
Amer. J. physiol. 206, Nr. 6, 1436 (1964)
- 12) Coster, A. de, Denolin, H., Messin, R., Degre, S.:
"L'evolution des acides lactique et pyruvique au cours de l'effort musculaire et leur relation avec la dette d'oxygène"
Journées de réanimation neuro-respiratoire, Hôpital Claude Bernard, 1966, Librairie Arnette, Paris 1966
- 13) Coster, A. de, Levarlet, M., Conard, V., Franckson, J.R.:
"Influence de l'effort musculaire sur les lactates, le pH et les acides gras plasmatiques"
C.R. Soc. Biol. (Paris) 156, 1937 (1962)
- 14) Cubberley, P.T., Polster, S.A., Schulman, Ch., L.:
"Lactic acid and death after the treatment of obesity by fasting"
New Engl. J. med. 272, 628 (1965)
- 15) Daniel, S.S., James, L.St.:
"Lactic acid in the newborn period in man"
Ann. N.Y. Acad. sci, 119, 1142 (1965)
- 16) Danowski, D.:
"Lactic acidosis in diabetes mellitus"
Jama 184, 47 (1963)
- 17) Davidson, M.B., Bozard W.R., Challoner, D.R., Goodner, Ch.J.:
"Phenformin, hypoglycemia and lactic acidosis"
New Engl. J. Med. 275, 886 (1966)
- 18) Daughaday, W.H., Lipicky, R.J., Rasinsky, D.C.:
"Lactic acidosis as a course of nonketonic acidosis in diabetic patients"
New Engl. J. Med. 267, 1010 (1962)

- 19) Derom, R.:
"Anaerobic metabolism in the human fetus"
Amer. J. obstet. gynec. 89, 241 (1964)
- 20) Derom, R., Thiery, M., Lybeer, E.:
"The lactate-pyruvate balance in relation to vacuum extraction"
J. obstet. gynec. Brit. Comm. 72, 892 (1965)
- 21) Dobson, H.L.:
"Attempted Suicide with Phenformin"
Diabetes 14, 811 (1965)
- 22) Dossetor, J.B., Zborowski, D., Dixon, H.B., Pare, J.A.:
"Hyperlactatemia due to hyperventilation - Use of CO₂-Inhalation"
Ann. N.Y. Acad. sci 119, 1153 (1965)
- 23) Dölle, W.:
"Der Säure-Basenstoffwechsel bei Lebercirrhose"
Habilitationsschrift Hamburg 1963
- 24) Erickson, R.J.:
"Familial infantile lactic acidosis"
J. Pediat. 66, 1004 (1965)
- 25) Ewy, G.A., Pabico, R.C., Maher, J.F., Mintz, D.H.:
"Lactic acidosis associated with phenformin therapy and localized tissue hypoxia"
Amer. int. Med. 59, 878 (1963)
- 26) Field, M., Block, J.B., Levin, R., Rall, D.P.:
"Significance of blood lactate elevations among patients with acute leukemia and other neoplastic proliferative disorders"
Amer. J. Med. 40, 528 (1966)
- 27) Gehl, H., Voss, W.:
"Milchsäureproduktion des Herzens bei intermittierender Coronarperfusion in tiefer Hypothermie und während Wiedererwärmungsphase"
Langenbeck Arch. klin. chir. 308, 708 (1964)
- 28) Gleichmann, H., Lübbers, L.:
"Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der Pt-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut"
Pflügers Arch. 271, 431 (1960)

- 29) Greene, N.M.:
"Lactate, pyruvate and excess lactate production in anesthetized man"
Anesthesiol. 22, 404 (1961)
- 30) Greene, N.M.:
"Effect of epinephrine on lactate, pyruvate, and excess lactate production in normal human subjects"
J. Lab. & clin. Med. 58, 682 (1961)
- 31) Greene, N.M., Talner, N.S.:
"Blood lactate, pyruvate and lactate-pyruvate ratios in congenital heart disease"
New Engl. J. Med. 270, 1331 (1964)
- 32) Gottlieb, A., Duberstein, J., Geller, A.:
"Phenformin acidosis"
New Engl. J. Med. 18, 806 (1962)
- 33) Hartmann, A.F., Wohltmann, H.J., Purkerson, M.L., Wesley, M-E.:
"Lactate metabolism"
J. pediat. 61, 165 (1962)
- 34) Hohorst, H.J., Kreutz, J., Bücher, Th.:
"Über Metabolitgehalte und Metabolitkonzentrationen in der Leber der Ratte"
Biochem. Z. 332, 18 (1959)
- 35) Hohorst, H.J., Arese, P., Bartels, H., Stratmann, D., Talke, H.:
"(L₁) Lactic acid and the steady state of cellular red-ox-System"
Ann. N.Y. Acad. Sci. 119, 974 (1965)
- 36) Howell, R.R., Ashton, D., Wyngaarden, J.B.:
Lipid, carbohydrate and purine abnormalities in van Giercke's disease"
J. clin. Invest. 39, 997 (1960)
- 37) Huckabee, W.E.:
"Lactic Acidosis I"
Amer. J. cardiol. 12, 663 (1963)

- 38) Huckabee, W.E.:
"Lactic Acidosis II"
Amer. J. Med. 30, 840 (1961)
- 39) Huckabee, W.E.:
"Abnormal resting blood lactate"
Amer. J. Med. 30, 833 (1961)
- 40) Huckabee, W.E.:
"Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism
I. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation"
J. clin. Invest. 37, 244 (1958)
- 41) Huckabee, W.E.:
"Exercise and formation of O₂-debt"
J. clin. Invest. 37, 255 (1958)
- 42) Huckabee, W.E.:
"Effect of breathing low oxygen gases"
J. clin. Invest. 37, 264 (1958)
- 43) Kittrich, M.:
"Veränderung der Milchsäure im Fruchtwasser während der Geburt"
Zbl. Gynaec. 86, 845 (1964)
- 44) Keul, J., Keppler, D., Doll, E.:
"Beziehungen zwischen Standard-Bikarbonat, pH-Wert und Laktat und Pyruvatkonzentrationen im Blut während und nach körperlicher Arbeit"
Dtsch. med. Wschr. 92, 66 (1967)
- 45) Knorr, R.:
"Messung arterio-venöser Differenzen an der Muskulatur des Unterarmes in Ruhe und nach Arbeit"
Dissertation Marburg 1964
- 46) Lange-Anderson, K., Bolstad, A., Sand, S.:
"The blood lactate during recovery from sprint runs"
Acta physiol. Scand. 48, 231, 1960
- 47) Leppla, W., Kumposcht, H., Keller, H.E.:
"Untersuchungen zur Biochemie und Klinik der Milchsäure"
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70, 446 (1964)

- 48) Levy, M.N.:
"Lactate uptake by the intact kidney"
Ann. N.Y. Acad. sci. 119, 1029 (1965)
- 49) Lissac, J., Amstutz, Ph.:
"L'acidose lactique"
Journées de réanimation neuro-respiratoire, Hôpital Claude Bernard, 1966, Librairie Arnette, Paris 1966
- 50) Liturin, M.L., Panico, F.G., Rubini, C., Eittarken, D.E., Moore, F.D.:
"Acidosis and lacticacidemia in extracorporeal circulation"
Ann. surg. 149, 1 88 (1959)
- 51) Lockwood, L.B., Yoder, D.E., Zienty, M.:
"Lactic Acid"
Ann. N.Y. Acad. sci 119, 854 (1965)
- 52) Lundsgaard-Hansen, P., Richterich, D., Senn, A., Tschirren, B.:
Anaerober Stoffwechsel und Säure-Basenhaushalt bei extra-korporaler Perfusion und tiefer Hypothermie"
Langenbecks Arch. klin. Chir. 304, 725 (1963)
- 53) Marx, G.F., Greene, N.M.:
"Maternal lactate, pyruvate and excess lactate production during labor and delivery"
Amer. J. obstet. Gynec 90, 786 (1964)
- 54) Mason, H.H., Sly, G.E.:
"Blood lactate in liver Glycogen disease"
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 53, 145 (1943)
- 55) Minot, A.S., Dodd, H., Saunders, J.M.:
"The acidosis of guanidine intoxication"
J. clin. Invest. 13, 917 (1964)
- 56) Moore, A.D., Bernhard, W.F.:
"Efficacy of 2-Amino-2-hydroxy-methyl-1-3-propa-nediol in menagement of metabolic lactic acidosis accompanying prolonged hypothermic perfusions"
Surgery 52, 905 (1962)

- 57) Neville, W.E., White, R.J., Verdura, J.:
"Relationship of flow rate, exzesslactate, and buffer base during closed chest profound hypothermic, perfusion with a pump oxygenator"
Surgery 55, 281 (1964)
- 58) Naimark, N., Jones, N.L., Lal, S.:
"The effect of hypoxia on gas exchange and arterial lactate and pyruvate concentration during moderate exercise in man"
Clin. Sci. 28, 1 (1965)
- 59) Ogaton, T., Osborn, J.J., Kerth, W.J., Gerbode, F.:
"Metabolic changes in deep perfusion hypothermia for cardiac surgery"
J. Thoracic Cardio-v. Surg. 45, 610 (1963)
- 60) Peretz, D.I., Gregor, M., Dossetor, J.B.:
"Lactic acidosis: a clinically significant aspect of shock"
Canad. Med. Ass. J. - 90, 673 (1964)
- 61) Perret, Cl.:
"L'acidose metabolique au cours du choc"
Journées de réanimation neuro-respiratoire, Hôpital Claude Bernard, 1966, p. 129. Librairie Arnette, Paris 1966
- 62) Perret, Cl., Enrico, J.F., Montani, S., Pappalardo, G.:
"Le rôle de la nécrose hépatique dans la pathogenèse de l'acidose lactique "spontanée"
Schweiz. med. Wschr. 97, 666 und 702 (1967)
- 63) Phillipson, E.A., Sproule, B.J.:
"The clinical significance of elevated blood lactate"
Canad. Med. Ass. J., 92, 1334 (1965)
- 64) Purnow, B., Waren, J., Zetterquist, St.:
"Oxygen utilization and lactate formation in the legs of healthy young men during strenuous exercise"
Acta physiol. scand. 64, 289 (1965)
- 65) Ramachander, G., Finkelman, F., Li, H., Glassman, J.M., Sadow, H. S.:
"Lactic acid. tolerance in phenformin-treated animals"
Conference on "Diabetes mellitus and obesity"
The New York Academy of Sciences, 1967, p. 4

- 66) Ruggles, T.N., Laufer, M., H., Treister, M.,
Miller, M., Woodward, H.:
"Effect of hypoxia on lactic acid metabolism in normal
and alloxan diabetic rats"
conference on "Diabetes mellitus and obesity"
The New York Academy of Sciences, 1967, p. 4
- 67) Sauer, H.:
"Schäden durch antidiabetische Behandlung"
Hippocrates 18, 720 (1964)
- 68) Schimmasek, H.:
"Einfluß der Leber auf den extrazellulären Red/Ox-Quo-
tienten L/P."
Biochem. Z. 336, 468 (1963)
- 69) Schimmasek, H.:
"Lactate metabolism in the isolated perfused rat liver"
Ann. N.Y. Acad. sci. 119, 1013 (1965)
- 70) Schreiner, W.E., Gruber, A.:
"Die Glukose- und Milchsäurekonzentration im menschli-
chen Fruchtwasser während der normalen und pathologischen
Schwangerschaft"
Zbl. Gynaec. 85, 304 (1963)
- 71) Strohmeyer, G., Martini, G.A., Klingmüller, V.:
"Veränderungen von α -Ketoglutarate, Brenztraubensäure,
Diphosphopyridinnukleotid bei chronisch Leberkranken."
Klin. Wschr. 8, 385 (1957)
- 72) Strohmeyer, G., Dölle, W., Sauer, H.:
"Milchsäure-Azidose mit Exzeßlaktat bei Diabetes melli-
tus"
Dtsch. med. Wschr. 50, 2238 (1965)
- 73) Strohmeyer, G., Dölle, W., Sauer, H.:
"Die Milchsäureazidose mit Exzeßlaktat"
Dtsch. med. Wschr. 50, 2225 (1965)
- 74) Thomas, H.D., Boshell, B., Gars, C., Reeves, T.:
"Cardiac output during exercise and anaerobic metabolism
in man"
J. appl. Physiol. 19, 839 (1964)

- 75) Tranquada, R.E., Bernstein, S., Martin, H.E.:
"Irreversible lactic acidosis associated with phenformin therapy"
Jama 184, 37 (1963)
- 76) Tranquada, R.E., Grant, W.J., Peterson, Ch., R.:
"Lactic Acidosis"
Arch. Intern. Med. 117, 192 (1966)
- 77) Wisser, B.F., Kreukniet, J., Maas, A.H.:
"Increase of whole blood lactate acid concentration during exercise predicted from pH and pCO₂ determinations"
Pflügers Arch. 281, 300 (1964)
- 78) Walker, R.S., Linton, A.L., Thomson, W.S.T.:
"Mode of action and side-effects of phenformin hydrochloride"
Brit. Med. J. 26, 1567 (1960)
- 79) Waters, W.C., Hall, J.D., Schwartz, W.B.:
"Spontaneous lactic acidosis"
Amer. J. Med. 35, 781 (1963)
- 80) Znamenáček, K. and Pribylova, H.:
"The significance of excess lactate in the newborn period"
Acta paediatrica 53, 301 (1964)

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

- in Freiburg: Brauer, Fischer, Fleckenstein, Genzele, Goerttler, Holldorf, Holzer, Keller, Koehler, Lüttringhaus, Oehlkers, Roser, Schmidt, Staubesand
- in Graz: Greif, Gotsch, Kreiner, Kresbach, Lorenz, Messerklinger, Möse, Musger, Navratil, Ratzenhofer, Rigler, Spath
- in Marburg: Berendes, Bickel, Bommer, Braun-Falco, Exner, Gedigk, Grüter, Hamm, Heuser, Hildebrandt, Jakob, Linneweh, Mann, Martini, Marx, du Mesnil de Rochement, Neubauer, Rohen, Sauer, Schleyer, Schmid, Schwaiger, Siegert, Staub, Stender, Würterle

L e b e n s l a u f

Am 11. Mai 1940 wurde ich als Tochter des Dipl.-Ing. C.B. Schmidt und seiner Ehefrau Ruth, geb. Geier in Grö-ditz/Sachsen geboren.

Ostern 1947 wurde ich in Witten/Annen eingeschult und wechselte nach dem ersten Grundschuljahr nach Hattingen/Ruhr über. Von 1950 bis 1953 besuchte ich das Neusprachliche Mädchengymnasium in Hattingen, und von 1953 bis 1956 das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium in Wetter/Ruhr.

Infolge Übersiedlung nach Essen/Ruhr besuchte ich von 1956 ab das Mädchen-Gymnasium in Essen-Bredeney, wo ich am 3. März 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1960 begann ich das Medizinstudium an der Universität Freiburg/Br., wo ich am 15. April 1961 das Vorphysikum und am 12. Oktober 1962 das Physikum bestand.

Die ersten beiden klinischen Semester studierte ich an der Universität Graz/Steiermark, und die folgenden 4 Semester an der Universität Marburg/Lahn, wo ich am 11. Februar 1967 das medizinische Staatsexamen bestand.

